BMJ
British Medical Journal
Ediția în limba română

- 5 credite CMR/abonament anual
- 5 credite CMDR/abonament anual
- 20 ore EMC – chestionar completat de medici
- 10 ore EFC/abonament anual

VOLUM 18; ISSN 1222-5835
Noiembrie 2011/www.bmj.ro

INERȚIA SISTEMULUI DE SĂNĂTATE

Transpunerea în practică a genomicii
Care este cel mai bun sistem de sănătate din lume?
Terapiile biologice pentru artrita reumatoidă
Testarea rațională: interpretarea bacteriuriei asimptomatice

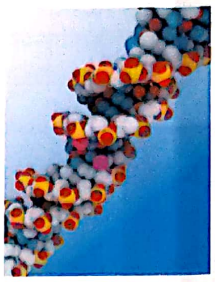
Un produs
TARUS MEDIA

Scanned with OKEN Scanner

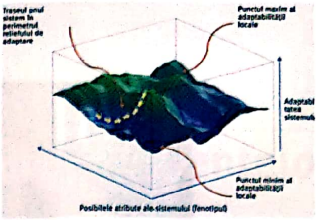
BMJ
Ediția în limba română
www.bmj.ro

Un produs
TARUS Media

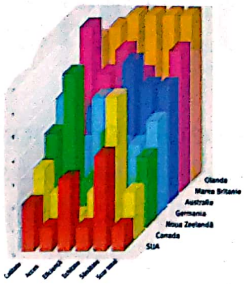
Comunicarea incidentelor medicale, p. 377



Transpunerea în practică a genomicii, p. 382



Cum variază performanța unui sistem în funcție de structurile proiectate, p. 390



Care este cel mai bun sistem de sănătate din lume?, p. 396

EDITORIALE

377 Îmbunătățirea comunicării incidentelor medicale
Scuzele sincere sunt doar primul pas, consideră Wilson D Pace

379 Tratamentul intensiv pentru scăderea glicemiei la pacienții cu diabet de tip 2
Efectul asupra complicațiilor microvasculare ale bolii pare a fi, în cel mai bun caz, modest, apreciază David Preiss și Kausik K Ray
» Cercetare, p. 400

382 Transpunerea în practică a genomicii
O nouă analiză stârnește dubii cu privire la utilitatea clinică a testării genotipului CYP2C19 pentru orientarea prescrierii tratamentului antitrombocitar, afirmă Michael V Holmes, Juan P Casas, Aroon D Hingorani
» Cercetare, p. 399

384 Acces pentru toată lumea la informații legate de sănătate
Eforturile globale ar trebui să fie susținute de o organizație importantă, crede Richard Smith

386 Cum să facem față provocării generate de îmbătrânirea populației?
Statele membre ale UE trebuie să conlucreze cu profesioniștii din domeniul sanitar și cu alte părți interesate, sunt de părere Nick Fahy, Martin McKee, Reinhard Busse și Emily Grundy

ȘTIRI

388 Evaluarea critică trebuie să rămână garanția calității cercetării științifice, susțin reprezentanții mediului academic în fața parlamentarilor

ANALIZE

390 De ce inerția sistemului face atât de dificilă aplicarea reformei în sănătate?
Sistemele de sănătate din întreaga lume se zbat să găsească modalități optime de creștere a integrității și eficienței practicii medicale și de fundamentare a demersurilor ei pe dovezi. Enrico Coiera susține că motivația ar putea fi inerția sistemului și caută soluții în domeniul biologiei

NOUTĂȚI MEDICALE

Din alte jurnale medicale internaționale

ACTUALITĂȚI

396 Care este cel mai bun sistem de sănătate din lume?
Poate că e plăcut să vă descoperiți propria țară în fruntea clasamentului sistemelor de sănătate, însă relevanța pentru factorii de decizie este strict limitată, explică John Appleby

CERCETARE

399 Impactul variantelor de genotipuri CYP2C19 asupra eficienței clinice a tratamentului antiplachetar cu clopidogrel: sinteză sistematică și metaanaliză
Tim Bauer, Heleen J Bouman, Jochem E van Werkum, Neville F Ford, Jurriën M ten Berg, Dirk Taubert
» Editorial, p. 382

400 Efectul tratamentului intensiv de scădere a glucozei asupra mortalității generale, a deceselor de cauză cardiovasculară și asupra evenimentelor microvasculare în diabetul de tip 2: metaanaliză a trialurilor randomizate, controlate
Rémy Boussageon, Theodora Bejan-Angoulvant, Mitra Saadatian-Elahi, Sandrine Lafont, Claire Bergeonneau, Behrouz Kassaï, Sylvie Erpeldinger, James M Wright, François Gueyffier, Catherine Cornu
» Editorial, p. 379

SINTEZE CLINICE

402 Managementul adolescenților și al adulților cu afecțiuni febrile în zonele cu resurse limitate
John A Crump, Sandy Gove, Christopher M Parry

PRACTICĂ MEDICALĂ

TERAPEUTICĂ

410 "Terapiile biologice" pentru tratamentul artritei reumatoide
Peter Tugwell, Jasvinder A Singh, George A Wells

TESTAREA RAȚIONALĂ

417 Interpretarea bacteriuriei asimptomatice
Martin Cormican, Andrew W Murphy, Akke Vellinga

MINERVA

422 Violența antenatală și sănătatea copilului, precum și alte subiecte

Provocările îmbătrânirii populației, Editorial, p. 386

Scanned with OKEN Scanner

BMJ
Ediția în limba română

FORUM REDACȚIONAL

Conf. Dr. Doru Mihai ANASTASIU (Timișoara)
Prof. Dr. Vasile ASTARASTOAE (Iași)
Prof. Dr. Doina AZOICĂI (Iași)
Prof. Dr. Petru BORDEI (Constanța)
Prof. Dr. Anca BUZOIANU (Cluj Napoca)
Prof. Dr. Mircea CINTEZĂ (București)
Prof. Dr. Constantin CIUCE (Cluj Napoca)
Prof. Dr. Constantin COPOTOIU (Târgu Mureș)
Prof. Dr. Dan DOBREANU (Târgu Mureș)
Prof. Dr. Iosif DRAGULESCU (Timișoara)
Dr. George HABER (Sebeș)
Prof. Dr. Daniela Adriana ION (București)
Dr. Mircea IORGA (București)
Prof. Dr. Manuela MIHALACHE (Sibiu)
Prof. Dr. Petru MIRCEA (Cluj Napoca)
Prof. Dr. Liana MOȘ (Arad)
Prof. Dr. Florian POPA (București)
Prof. Dr. Mariana RADOI (Brașov)
Prof. Dr. Ion ROGOVEANU (Craiova)
Conf. Dr. Adrian SAFTOIU (Craiova)
Prof. Dr. Victor STOICA (București)

Pedepsirea lui Sisif,
Tiziano Vecellio 1548-1549
Analize, p. 390

Un produs
TARUS Media

TARUS Media

Publisher
Valentin Țarus
tarus@tarus.eu

Editor
Traian Mihaescu
traian@mihaescu.eu

Director General
Maria Vasilescu
maria.vasilescu@tarus.eu

Director de publicație
Roxana Tudor
roxana.tudor@tarus.eu

Secretariat
Rodica Dîrțu

Proiecte internaționale
Tudor Toma – Londra

Traducere
Mădălina Geantă
Gianina Luca
Roxana Tudor
Adina Țurcanu

Consultant pentru limba română
Doina Elena Cioacă

Tehnoredactare și editare grafică
Dan Verman PFA

Tipografie
Master Print SUPER OFFSET S.R.L.

BMJ

Editor BMJ
Fiona Godlee

The Editor, BMJ
BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR
Email: editor@bmj.com
Tel: +44 (0)20 7387 4499
Fax: +44 (0)20 7383 6418
BMA MEMBERS' INQUIRIES
Email: membership@bma.org.uk
Tel: +44 (0)20 7383 6642
BMJ CAREERS ADVERTISING
Email: sales@bmjcareers.com
Tel: +44 (0)20 7383 6531
DISPLAY ADVERTISING
Email: sales@bmjgroup.com
Tel: +44 (0)20 7383 6386
REPRINTS
UK/Rest of world
Email:
ngurneyrandall@bmjgroup.com
Tel: +44 (0)20 8445 5825
USA
Email:
mfogler@medicalreprints.com
Tel: + 1 (856) 489 4446
SUBSCRIPTIONS
BMA Members
Email: membership@bma.org.uk
Tel: +44 (0)20 7383 6642
Non-BMA Members
Email: subscriptions@bmjgroup.com
Tel: +44 (0)20 7383 6270
OTHER RESOURCES
For all other contacts:
resources.bmj.com/bmj/contact-us
For advice to authors:
resources.bmj.com/bmj/authors
To submit an article:
submit.bmj.com

Adresa pentru corespondență
TARUS Media
Bd. Metalurgiei nr. 78, cod 041836, sector 4, București
Tel/Fax: +40 21 321 01 90
E-mail: bmjro@tarus.eu
Cont în Lei nr.: RO08BVBBU2511BU0560552701
Volksbank – Sucursala Apolodor, beneficiar SC TARUS MEDIA SRL (CUI:RO18379900)

Publicitate în *BMJ – Ediția în limba română*
Tel/Fax: +40 21 321 01 90

Ionuț Munteanu
Director vânzări
E-mail: ionut.munteanu@tarus.eu

Georgiana Tacutu
Asistent marketing
E-mail: georgiana.tacutu@tarus.eu
Tel/Fax: +40 21 321 01 90

Abonament 2012
British Medical Journal, Ediția în limba română

Plata abonamentului pentru anul 2012 se poate face în contul:
RO08 VBBU2511BU0560552701, deschis la Volksbank, Sucursala Apolodor, beneficiar SC TARUS MEDIA SRL (CUI: RO18379900)

BMJ Group

- *BMJ* – Publicația Medicală a anului 2008 conform Medical Journalist Association
- Factorul de impact al *BMJ* a crescut în 2010, față de anul precedent, ajungând la 13,65 (ISI Web of Science, 2010)
- Aproximativ 1,67 milioane de utilizatori accesează, în fiecare lună, 6,1 milioane de pagini prezentate pe site-ul *BMJ*, www.bmj.com (ABCe audit, octombrie 2010)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Îmbunătăţirea comunicării incidentelor medicale

Scuzele sincere sunt doar primul pas

Wilson D Pace professor of family medicine
wilson.pace@ucdenver.edu
Elizabeth W Staton instructor of family medicine, University of Colorado School of Medicine, Department of Family Medicine, Aurora, CO 80045, USA

Conflicte de interese: Toţi autorii au completat formularul Uified Competing Interest de pe http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, de la autorul responsabil cu corespondenţa) şi declară că: nu s-a primit nicio finanţare de la nicio organizaţie pentru acest articol; nu au existat relaţii financiare cu organizaţii care să aibă vreun interes legat de lucrarea publicată, în ultimii trei ani, şi nici alte relaţii sau activităţi ce ar fi putut influenţa materialul prezentat spre publicare.

Provenienţă şi modalitate de recenzare: Articol comandat, fără evaluare externă.

Improving the disclosure of medical incidents
A genuine apology is only the first step in the process

Citaţi articolul ca:
BMJ **2011;343:d4340**
doi: 10.1136/bmj.d4340

Cultivarea unei abordări corecte a siguranţei pacientului are drept componentă centrală semnalarea incidentelor medicale serioase tuturor persoanelor afectate (comunicare deschisă). Conceptul de comunicare deschisă a detaliilor incidentelor medicale a fost adoptat de mai multe organizaţii şi autorităţi medicale din Canada,[1] Noua Zeelandă,[2] Marea Britanie,[3] SUA[4] şi, cel mai recent (din anul 2003), din Australia.[5] Studiul calitativ efectuat de Iedema şi colab. (doi:10.1136/bmj.d4423) explorează, din punct de vedere al pacientului, succesul şi aspectele asociate cu punerea în aplicare a politicii australiene de comunicare deschisă,[6] atrăgând atenţia asupra multor mesaje importante din partea unor organizaţii care au o astfel de politică sau care intenţionează s-o transpună în practică.

Studiul arată că angajarea pacienţilor şi a familiilor lor într-un asemenea demers de comunicare impune eforturi susţinute şi prezintă o listă detaliată de activităţi şi comportamente corelate cu eficienţa comunicării deschise a incidentelor. Cercetările şi experienţa clinică sugerează că, pentru o comunicare eficientă, sunt esenţiale multe din aspectele menţionate,[7,8] ca de pildă, încrederea reală într-un atare proces, momentul comunicării, scuzele şi exprimarea empatiei, implicarea unei persoane neutre, dar având cunoştinţe în domeniu, care să culeagă informaţii şi să răspundă întrebărilor pacientului, concentrarea atenţiei asupra implicaţiilor financiare ale evenimentului semnalat.

CC STUDIO/SPL

O singură întrevedere este insuficientă pentru a discuta complexitatea incidentului

Din comentariile pacienţilor reiese că organizaţiile medicale continuă să manifeste un nivel scăzut de angajare şi de încredere într-un astfel de proces, fapt deloc surprinzător însă, din moment ce, aşa cum a constatat, de exemplu, Dana-Farber Cancer Institute, dezvoltarea, menţinerea unei abordări corecte a siguranţei pacientului şi cultivarea unui atare demers necesită eforturi.[9] Prin urmare, liderii organizaţiilor medicale, în special cei angrenaţi în managementul riscului, ar trebui să fie impulsionaţi să examineze riguros modul în care sunt implicaţi în procesul de comunicare deschisă.

Studiul anterior citat arată că, adesea, comunicarea este temporizată. Ea trebuie să aibă loc imediat după identificarea incidentului medical, nu la finalul întregii analize interne a faptelor. Cei afectaţi de evenimentul produs merită să primească informaţii specifice şi prompte, nu date generale, ambalate pentru a servi oricărui caz. În mod nesurprinzător, clinicienii au nevoie de sprijin când îşi prezintă scuzele şi îşi arată empatia faţă de situaţia în care a ajuns un bolnav. S-ar putea să fie necesară o minimă pregătire a primei întreve-

deri stabilite în vederea comunicării unui incident.[10] Este crucial, însă, ca echipa de îngrijire să nu abandoneze pacienții ori familiile acestora atunci când ceva nu merge bine.

Comunicarea trebuie văzută ca un proces, nu ca o întâlnire unică.[8] Persoanele afectate înțeleg doar rareori, în cadrul unei singure discuții, toate componentele unui incident sau complexitatea lui. Organizațiile trebuie să aibă în vedere un proces care să cuprindă multiple vizite, chiar dacă clinicienii sunt implicați numai în întâlnirea inițială. Într-o singură întrevedere nu se poate face decât trecerea în revistă a evenimentelor, prezentarea scuzelor și oferirea unor răspunsuri la întrebări. Abia cele ulterioare asigură cadrul propice formulării unor întrebări suplimentare, dezvăluirii unor noi informații ori discutării măsurilor menite să preîntâmpine apariția unor alte evenimente de același fel și a aspectelor financiare. Numărul și calendarul întâlnirilor variază în funcție de particularitățile fiecărui incident, dar, de obicei, este nevoie de mai mult de una singură. În cele din urmă, cei afectați au nevoie de cineva care îi poate ajuta să adune informații, să găsească răspunsuri, să-i țină la curent cu demersurile de justificare a situației și să le acorde sprijinul necesar obținerii suportului financiar.[7] Ei trebuie să perceapă o astfel de persoană ca pe un reazem real, nu ca pe un "complice" al sistemului și al clinicienilor implicați, care urmărește sistarea investigațiilor, ascunderea informațiilor și protejarea celor incriminați.[11]

Deși studiile calitative nu sunt utilizate, de obicei, pentru evaluarea performanței (în astfel de situații se recurge la sondaje privitoare la satisfacția pacientului sau la rata de succes a unui eveniment), rezultatele obținute de Iedema și colab. sunt credibile. În primul rând, este puțin probabil ca eșantionul lor să fi fost mai bine reprezentat de pacienții nemulțumiți. S-a efectuat un studiu de calitate asupra victimelor unui incident medical, în rândul cărora erau, deopotrivă, persoane mulțumite și nemulțumite de modul în care s-a desfășurat comunicarea, dar care au fost dispuse să discute despre această experiență.[7] În al doilea rând, au fost utilizate multiple abordări pentru recrutarea subiecților, iar profunzimea interviului a oferit o viziune excelentă asupra statutului comunicării deschise într-o țară care a fost lider în colectarea, analizarea și răspunsul la incidentele medicale, însă, în condițiile în care nu au fost efectuate studii sistematice, nu se știe cât de reprezentative sunt rezultatele obținute pentru alte state. Datele ce reflectă așteptările pacienților și ale familiilor acestora cu privire la procesul de comunicare a incidentelor au mari șanse să aibă un caracter universal, iar studiul de față confirmă cercetările anterioare.[12] COPIC Insurance Company, din Colorado, SUA, adeptă, în ultimul deceniu, a comunicării complete, a arătat că eficiența unei atari maniere deschise și, în special, capacitatea ei de rezolvare a dificultăților financiare legate de un incident medical reduc, *per* total, responsabilitatea legală.[11] Pacienții care au fost afectați de un astfel de incident, dar nu sunt abandonați de doctorul lor curant pot opta pentru continuarea serviciilor la același medic. Chiar dacă se cunosc principiile succesului comunicării deschise, se impun noi eforturi pentru stabilirea detaliilor operaționale.

Traducere: Dr. Gianina Luca

1 Canadian Patient Safety Institute. Canadian disclosure guidelines. 2008. www.patientsafetyinstitute.ca/English/toolsResources/disclosure/Pages/default.asp.
2 New Zealand Health and Disability Commissioner. Guidance on open disclosure policies. 2007. www.hdc.org.nz/media/18328/guidance%20on%20open%20disclosure%20policies%20dec%2009.pdf .
3 National Patient Safety Agency. Being open: communicating patient safety incidents with patients and carers. 2005. www.nrls.npsa.nhs.uk/beingopen/.
4 Joint Commission Resources. 2011 Comprehensive accreditation manual for hospitals: the official handbook. 2010.
5 Australian Council for Safety and Quality in Health Care. Open disclosure standard: a national standard for open communication in public and private hospitals following an adverse event in health care. 2003. www.safetyandquality.gov.au/internet/safety/publishing.nsf/Content/OD-Standard.
6 Iedema R, Allen S, Britton K, Piper D, Baker A, Grbich C, et al. Patients' and family members' views on how clinicians enact and how they should enact incident disclosure: the "100 patient stories" qualitative study. *BMJ* 2011;343:d4423.
7 Duclos CW, Eichler M, Taylor L, Quintela J, Main DS, Pace W, et al. Patient perspectives of patient–provider communication after adverse events. *Int J Qual Health Care* 2005;17:479-86.

Scanned with OKEN Scanner

8 Manser T, Staender S. Aftermath of an adverse event: supporting health care professionals to meet patient expectations through open disclosure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:728-34.
9 Conway JB, Nathan DG, Benz EJ, Shulman LN, Sallan SE, Reid Ponte P, et al. Key learning from the Dana-Farber Cancer Institute's 10-year patient safety journey. American Society of Clinical Oncology 2006 Educational Book, *42nd Annual Meeting*, 2-6 June 2006, in Atlanta, GA. 2006:615-9.
10 Bonvicini KA, Perlin MJ, Bylund CL, Carroll G, Rouse RA, Goldstein MG. Impact of communication training on physician expression of empathy in patient encounters. *Patient Educ Counsel* 2009;75:3-10.
11 Quinn RE, Eichler MC. The 3Rs program: the Colorado experience. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:709-18.
12 O'Connor E, Coates HM, Yardley IE, Wu AW. Disclosure of patient safety incidents: a comprehensive review. *Int J Qual Health Care* 2010;22:371-9.

Tratamentul intensiv pentru scăderea glicemiei la pacienţii cu diabet de tip 2

Efectul asupra complicaţiilor microvasculare ale bolii pare a fi, în cel mai bun caz, modest

CERCETARE, p. 400

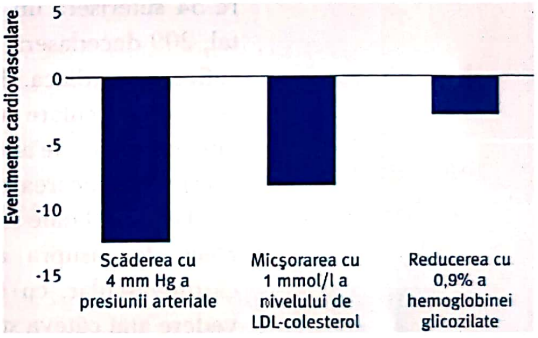
David Preiss, clinical research fellow in metabolic medicine, BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK
Kausik K Ray, professor of cardiovascular disease prevention, Cardiac and Vascular Sciences, St Georgeţs University of London, London SW17 oRE, UK
kray@sgul.ac.uk

Conflicte de interese: Toţi autorii au completat formularul Unified Competing Interest (www.icmje.org/coi_disclosure.pdf), disponibil la cerere, de la autorul desemnat pentru corespondenţă, şi au declarat că: nu au beneficiat de nicio finanţare, de la nicio organizaţie, pentru această lucrare; KKR a primit onorariu pentru cursuri şi în calitate de membru al comitetului consultativ al Novo Nordisk, Roche şi AstraZeneca; nu există alte relaţii sau activităţi care să fi influenţat articolul de faţă.

Provenienţă şi modalitate de recenzare: Articol comandat, fără evaluare externă.

Recunoaşterea faptului că diabetul este un factor de risc independent pentru afecţiunile cardiovasculare a stimulat încercările de limitare a probabilităţii apariţiei unei asemenea patologii, concretizate în studierea unei game variate de strategii destinate reducerii glicemiei. Recomandările privitoare la clasa IIb din ghidurile reunite ale American Diabetes Association, American Heart Association şi American College of Cardiology arată că efectul scăderii nivelului de glucoză asupra parametrilor cardiovasculari a stârnit extrem de multe controverse în istoria recentă.[1] În metaanaliza prezentată în numărul de faţă al revistei, Boussageon şi colab. au evaluat atât complicaţiile microvasculare cât şi evenimentele cardiovasculare corelate, deopotrivă, cu intensitatea controlului glicemic şi cu calitatea studiilor.[2]

Înainte de-a analiza rezultatele individuale ale cercetărilor efectuate până în prezent este necesar să evidenţiem mai multe aspecte. De exemplu, este posibil ca scăderea glicemiei să fie o intervenţie mai slabă decât s-a crezut anterior, astfel că studiile individuale s-ar putea să nu aibă suficientă putere ca să detecteze modificările variabilei cercetate. Totodată, există posibilitatea ca tratamentele actuale să mascheze, parţial, beneficiile micşorării nivelului de glucoză, prin simpla schimbare a unui factor de risc cu altul (de exemplu, creşterea în greutate influenţează atât presiunea arterială cât şi lipidele).[3]



Numărul absolut de evenimente prevenite de diferite intervenţii *per* 1 000 de pacienţi ani de tratament (date obţinute de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration şi Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration)

Cel mai amplu studiu desfăşurat până în momentul de faţă, care compară terapia intensivă de reducere a glicemiei cu abordarea standard, prin prisma efectelor exercitate de fiecare în parte asupra parametrilor cardiovasculari, a prezentat datele furnizate de cinci trialuri randomizate, controlate, efectuate pe 33 040 de pacienţi, dintre care: 1 497 au suferit un infarct miocardic non-fatal, 2 318, un eveniment coronarian şi 1 127, un atac vascular; 2 892 au murit, iar în cazul a 1 391 dintre subiecţi s-a constatat agravarea insuficienţei cardiace.[4] S-a observat o asociere între scăderea cu 0,9% a hemoglobinei glicozilate (HbA_1c) (7,5% *vs* 6,6%) şi reducerea cu 17% a numărului infarctelor miocardice non-fatale şi cu 15% a cuantumului evenimentelor coronariene, pe de o parte, şi tendinţa de dimi-

Scanned with OKEN Scanner

Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes
The effect on microvascular disease seems to be modest at best

Citaţi articolul ca:
BMJ 2011;343:d4243
doi: 10.1136/bmj.d4243

nuare a riscului de atac vascular cerebral, pe de altă parte, fără să existe nicio dovadă statistică a heterogenicităţii. Între cele două braţe de tratament (intensiv şi standard) nu au fost sesizate diferenţe semnificative în ceea ce priveşte mortalitatea şi insuficienţa cardiacă. Datele concordă cu cele prezentate până în acum atât de analizele literaturii de specialitate, ce nu făceau referire la studiul PROactive,[5] cât şi de cele din metaanaliza a patru trialuri de referinţă, ce arătau că beneficiile cardiovasculare ale tratamentului intensiv au fost limitate în cazul bolnavilor care aveau astfel de afecţiuni.[6]

Metaanaliza efectuată de Boussageon şi colab. adaugă alte opt studii ce oferă informaţii cu privire la încă 1 493 de subiecţi, dintre care 54 suferiseră un infarct miocardic non-fatal, 209 decedaseră, iar la 187 se agravase insuficenţa cardiacă.[2] Datele legate de afecţiunile cardiovasculare sunt similare celor prezentate în rapoartele anterioare;[4-6] ele relevă, deopotrivă, reducerea cu 15% a infarctelor miocardice non-fatale şi faptul că nu există niciun efect clar asupra altor evenimente de tip cardiovascular, cu toate că au fost avute în vedere atât câteva studii mici cu randomizare incompletă (UGDP), ce nu specificau ce parametri îşi propuseseră să măsoare (studiul Kuamato, trialul HOME), cât şi unele trialuri ce vizau agenţi hipoglicemianţi retraşi de pe piaţă actualmente, din motive legate de siguranţa pacienţilor (UGDP). Autorii prezintă o analiză de sensibilitate pe baza calităţii cercetării (scor Jadad >3, pentru calitate superioară *vs* ≤3, pentru calitate inferioară). Studiile ce se pretindeau a fi performante oferă, însă, date colectate de la numai 6 465 de pacienţi (dintre care 323 avuseseră infarct miocardic non-fatal şi 195, atac vascular cerebral), ceea ce înseamnă o reducere cu peste 80% a informaţiilor disponibile. De asemenea, analiza de sensibilitate a corelaţiei dintre tratamentul intensiv de scădere a glicemiei şi evenimentele datorate insuficienţei cardiace este dominată de studiul PROactive, în care terapia activă investigată a fost cea pe bază de pioglitazonă.[7] Pare puţin probabil ca analizele convenţionale ale statisticii interacţiunilor să evidenţieze existenţa unei diferenţe semnificative între studiile de calitate superioară şi cele neperformante, în privinţa multor parametri cardiovasculari.

Metaanaliza prezintă rezultate concordante cu dovezile timpurii ce arată că beneficiile tratamentului intensiv de scădere a glicemiei par, în cel mai bun caz, modeste, iar reducerea concentraţiei de glucoză este, probabil, mai puţin eficace şi mult mai dificil de obţinut decât cea a nivelului lipidelor sau a presiunii arteriale (figura). Cea mai eficientă pare a fi o abordare combinată, ce vizează atât diminuarea glicemiei cât şi cea a lipidelor şi a presiunii arteriale,[8] iar datele disponibile sugerează un efect de durată asupra evenimentelor clinice datorate diabetului care se menţine mulţi ani după un regim intensiv.[9] Autorii afirmă, pe bună dreptate, că îmbunătăţirea markerilor surogat, precum HbA_1c, nu este o dovadă clară a unui beneficiu clinic, fapt subliniat şi de Food and Drug Administration (FDA) în ghidurile publicate în decembrie 2008, ce includ ţinte specifice pentru investigatori, astfel încât noii agenţi hipoglicemianţi să satisfacă măsurile de siguranţă din punct de vedere cardiovascular.[10]

Studiul efectuat de Boussageon şi colab. oferă o cuantificare pe scară largă a efectului tratamentului intensiv de scădere a glicemiei asupra complicaţiilor microvasculare ale bolii.[2] Abordarea terapeutică intensivă reduce microalbuminuria *de novo* sau cea agravată şi tinde să aibă acelaşi impact asupra retinopatiei, dar influenţează doar în mică măsură alţi parametri. Faptul că multe analize sunt dominate de ADVANCE[11] sugerează că între trialurile efectuate există un grad înalt de heterogenitate în privinţa definiţiei complicaţiilor microvasculare. Din nou, însă, se pare că efectele tratamentului intensiv asupra afecţiunilor microvasculare sunt, în cel mai bun caz, modeste. Datele obţinute reconfirmă dublarea evenimentelor hipoglicemice severe la pacienţii care urmează o terapie intensivă, aşa cum s-a arătat şi în alte studii,[4] dar rămâne tot nerezolvată legătura dintre tratament, severitatea hipoglicemiei şi implicaţiile cardiovasculare.[12]

Clinicienii trebuie să analizeze cu mare atenţie beneficiile şi riscurile, pentru că în

Scanned with OKEN Scanner

rândul bolnavilor se vor înregistra variaţii semnificative ale celor mai sensibile strategii de tratament aplicate. Sunt necesare noi studii care să arate dacă, în vederea echilibrării balanţei riscuri/beneficii, este utilă stabilirea unei ţinte clare a HbA_1 pentru toţi pacienţii sau dacă este suficientă reducerea acestui parametru cu un anumit procent faţă de momentul diagnosticării.

Traducere: Dr. Gianina Luca

1 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-7.

2 Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.

3 Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.

4 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.

5 Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.

6 Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.

7 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

8 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

9 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

10 Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research). Guidance for industry: Diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.

11 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

12 Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.

Eşti medic?

Cauţi noutăţile din domeniul sanitar?

PaginaMedicala.ro îţi oferă toate serviciile de care ai nevoie:

- Interacţiune cu alţi colegi medici
- Serviciul "Site personal"
- Calendarul complet de evenimente
- Consiliere juridică şi bancară GRATUITĂ
- Jurnale medicale internaţionale
- Catalogul Evenimentelor Medicale - în ediţie tipărită
- Jurnale TV
- Dialog cu reprezentanţii companiilor din domeniu
- Ştiri de ultimă oră din domeniul medical

Intră şi tu în comunitatea medicală online, accesând www.paginamedicala.ro

Scanned with OKEN Scanner

Transpunerea în practică a genomicii

O nouă analiză stârneşte dubii cu privire la utilitatea clinică a testării genotipului *CYP2C19* pentru orientarea prescrierii tratamentului antitrombocitar

CERCETARE, p. 399

Michael V Holmes Medical Research Council population health scientist fellow, Genetic Epidemiology Research Group, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London WC1E 6BT, UK
Juan P Casas senior lecturer in epidemiology, Faculty of Epidemiology and Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK
Aroon D Hingorani professor of genetic epidemiology, Genetic Epidemiology Research Group, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London WC1E 6BT, UK
a.hingorani@ucl.ac.uk

Conflicte de interese: Autorii au completat formularul ICMJE de pe www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, de la autorul responsabil cu corespondenţa) şi declară că: nu au avut niciun suport de la nicio organizaţie pentru lucrarea prezentată şi nicio legatură financiară cu vreo organizaţie ce ar putea avea interese legate de materialul în speţă, în ultimii trei ani; nicio altă relaţie sau activitate ce ar putea părea că ar influenţa în vreun fel lucrarea prezentată; examinând asocierea genotipului *CYP2C19* cu răspunsul la clopidogrel, au realizat propria lor sinteză sistematică, aflată în curs de evaluare, actualmente, la un alt jurnal.

Provenienţă şi modalitate de recenzare: Articol comandat, fără evaluare externă.

Putting genomics into practice
A new analysis casts doubt on the clinical utility of *CYP2C19* genotype testing to help guide antiplatelet prescribing

Citaţi articolul ca:
BMJ 2011;343:d4953
doi: 10.1136/bmj.d4953

Multă vreme s-a considerat că variaţiile structurale ale genomului uman determină, într-o oarecare măsură, diferenţele individuale în ceea ce priveşte susceptibilitatea faţă de diverse afecţiuni şi complianţa la medicaţie. Practica clinică trebuie să răspundă, însă, la o întrebare cheie: cunoaşterea genotipului pacientului poate fi utilă, oare, pentru aprecierea riscului de boală sau pentru ghidarea abordării terapeutice? În lucrarea pe aceeaşi temă din acest număr al revistei, Bauer şi colab. prezintă rezultatele sintezei sistematice şi ale metaanalizei ce au examinat asocierea dintre variaţiile genei *CYP2C19* şi evenimentele aterotrombotice în timpul tratamentului cu clopidogrel.[1]

La ora actuală sunt cunoscute, deopotrivă, secvenţa genomului uman[2] şi poziţiile câtorva milioane de nucleotide ce diferă, de la o persoană la alta, în funcţie de moştenirea genetică. Tehnicile analitice şi cele de laborator permit acum efectuarea rapidă, directă (sau indirectă), cu un preţ accesibil, a genotipării mai multor polimorfisme unice ale nucleotidelor (SNP), din cadrul genomului, la sute de mii de persoane, ceea ce asigură o cunoaştere mai aprofundată a regiunilor ce influenţează biomarkerii corelaţi cu boala, susceptibilitatea faţă de apariţia unor afecţiuni obişnuite sau răspunsul la medicamente.

Până în 2011, circa 1 000 de studii asupra genomului din toată lumea şi-au prezentat concluziile (figura).[3] De regulă, toate cercetările de acest fel, ce vizează relaţia dintre genom şi riscul pentru boală, sunt de anvergură şi necesită ample colaborări, iar înainte de a-şi publica datele, fiecare din rezultatele obţinute este verificat în cadrul unor teste separate, ceea ce înseamnă că informaţiile pe care le furnizează nu sunt doar cele mai bine documentate, ci şi cele mai sigure din domeniul biomedicinei. Ele au oferit deja date utile legate de patogenia bolii, ce vor determina, probabil, un randament mult mai bun al tratamentelor, chiar dacă, în majoritatea cazurilor, încă nu au fost definite cu precizie variantele genetice cauzale exacte.[4]

Din păcate, informaţiile cu privire la cele mai frecvente SNP se dovedesc a nu fi prea utile în prezicerea riscului pentru îmbolnăvire:[5] variantele genetice obişnuite, care au fost studiate până în prezent, au un efect prea slab. Poate că estimarea riscului la nivelul unui grup de persoane s-ar putea realiza mai uşor cu ajutorul unei liste a SNP asociate cu boala, dar foarte puţini oameni din orice populaţie au un genom cu un cuantum mare de variante frecvente pentru riscul de boală. Cum, însă, ei sunt depăşiţi numeric de cei care au un cuantum intermediar de variante comune de risc, chiar şi folosirea unor asemenea liste de SNP asociate cu afecţiunile uzuale tinde să fie ineficientă, mai ales când se impune o diferenţiere clară între persoanele care vor fi afectate de maladiile frecvente şi cele care nu le vor avea niciodată.[6] Se prefigurează că variantele genetice rare, analizate, în prezent, prin secvenţializarea de mare precizie a ADN-ului, vor avea o putere de corelare cu riscul de boală mai mare decât cea a alelelor comune.[7] Prin natura lor, însă, doar puţini membri ai unei populaţii ar putea avea asemenea variante rare, fapt ce restrânge utilizarea lor pe scară largă ca metodă de screening. Chiar şi aşa, există speranţa că variantele rare, strâns asociate cu maladia, pot oferi mijloace eficiente de identificare a anumitor afecţiuni ereditare.

Domeniul medicinii personalizate (sau stratificate), care a început să trezească interesul industriei, finanţatorilor şi al cercetătorilor, este o altă potenţială aplicaţie a realizărilor înregistrate în planul studierii genomului. S-a şi stabilit că mai multe tratamente oncologice au ca ţintă modificările celulare generate de mutaţiile sau de rearanjările din interiorul genomului celulei canceroase.[8,9] Dar este posibil,

Scanned with OKEN Scanner

Centrul pentru Managementul Serviciilor de Sanatate

CENTRUL PENTRU MANAGEMENTUL SERVICIILOR DE SĂNĂTATE (CMSS) este o companie privată înfiinţată de profesionişti în domeniul managementului în sănătate, care oferă servicii de consultanţă, instruire şi aplicaţii software integrate pentru codificare clinică.

Consecvenţi politicii sale **CMSS** vine în întâmpinarea necesităţilor dumneavoastră cu soluţii concrete care să vă eficientizeze activitatea şi care să contribuie la maximizarea veniturilor instituţiilor dumneavoastră:

SERVICII DE CONSULTANŢĂ ŞI ANALIZE ALE ACTIVITĂŢII CLINICE DRG A SPITALULUI

- prevalidare pentru **toate regulile de validare** stabilite de către SNSPMPDS, astfel încât riscul invalidării foilor de observaţie să devină extrem de mic.
- analize şi rapoarte complexe, personalizate pentru cerinţele specifice spitalului, la nivel global, de secţie sau medic.

SOFTWARE pentru codificare clinică

- **CMSS** oferă produse software pentru codificare clinică – produse ce conţin grouperul de codificare în vederea îmbunătăţirii activităţii de codificare clinică.
- **CMSS Coder** – este o aplicaţie software ce permite introducerea tuturor datelor clinice ale pacienţilor externaţi şi permite deasemenea o radiografie exactă a codificării clinice.
- aplicaţia software atenţionează utilizatorii asupra erorilor de codificare ce trebuiesc imediat corectate şi permite perfecţionarea codificatorilor din spital.
- în orice moment aplicaţia afişează valoarea relativă a cazului, durata de spitalizare şi venitul obţinut de spital.
- Aplicaţia este un produs informatic realizat de specialiştii noştri în colaborare cu programatori din Australia, specialişti internaţionali în sisteme de grupare clinică.

CURSURI PENTRU CODIFICATORI CLINICI

- **CMSS** oferă cursuri de instruire în codificare clinică de lungă durată, l a distanţă pe o perioadă de 6-12 luni împreună cu partenerul nostru exclusiv Health Information Management Association of Australia (HIMAA), absolvenţii acestor cursuri devenind codificatori profesionişti cu certificare cu recunoaştere internaţională.
- Cursuri de scurtă durată inclusiv la sediul beneficiarului pe specialităţi clinice

ELABORAREA DE POLITICI DE SĂNĂTATE, MANAGEMENTUL PROIECTELOR DE SĂNĂTATE PUBLICĂ, INCLUSIV PROIECTE EUROPENE.

EXPERTIZĂ ŞI COMPETENŢĂ ÎN PROCESUL DE ACREDITARE AL SPITALELOR

CMSS pune la dispoziţia instituţiilor medicale o gamă complexă de produse şi servicii toate acestea fiind certificate de sute de utilizatori din toată ţara şi aceasta reprezintă cel mai bun certificat de garanţie şi calitate.

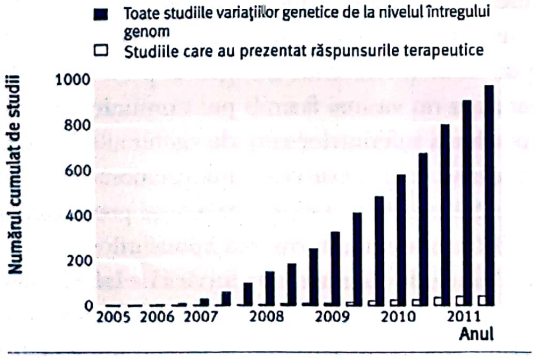
Scopul nostru declarat este să oferim
SOLUŢII SĂNĂTOASE
în Sistemul Sanitar Românesc.

Scanned with OKEN Scanner

oare, ca diferențele moștenite, legate de răspunsul la tratament (farmacogenetica) – mediate prin alterările apărute la nivelul ori în activitatea proteinelor implicate în absorbția, metabolismul și eliminarea medicamentelor (farmacocinetică-farmacogenetică) – sau proteinele vizate de tratament (farmacodinamică-farmacogenetică), să contribuie la prefigurarea beneficiilor și a riscurilor terapeutice?

Potențialul farmacogeneticii (tabelul; detalii pe bmj.com) este ilustrat de o serie de exemple foarte elocvente, dar recomandările folosirii testelor specifice acestui domeniu în practica clinică sunt, de multe ori, inconstante. În plus, o analiză de ansamblu recentă (care a avut în vedere toate studiile de farmacogenetică din 1967 și până în 2008) a scos la iveală câteva probleme:[10] preponderența articolelor de sinteză în raport cu cele de cercetare originală, reprezentarea slabă a unor arii de boli și grupuri etnice, dimensiunile mici ale eșantioanelor analizate, cuantumul relativ redus al studiilor variațiilor genetice de la nivelul întregului genom (figura) și datele lipsite de obiectivitate ale cercetărilor de mică anvergură, al căror caracter părtinitor este generat, parțial, de erorile sistematice de publicare. Calitatea slabă a studiilor poate să întârzie descoperirile clinice ale testelor farmacogenetice, dar și să determine adoptarea prematură a unor teste de validare neperformante.

În cadrul sintezelor sistematice și a metaanalizei, Bauer și colab. au evaluat puterea dovezilor ce atestau corelația dintre variația existentă în gena *CYP2C19* și evenimentele aterotrombotice apărute în timpul tratamentului cu clopidogrel.[1] Medicamentul citat, prescris



Numărul cumulat de studii ale variațiilor genetice de la nivelul întregului genom, înregistrate la Institutul Național pentru Studiul Genomului Uman (www.genome.gov/gwastudies)

pe scară largă, acum fără brevet (denumit, conform licenței originale, Plavix), poate fi activat doar pe cale metabolică, prin intermediul mai multor enzime ale citocromului hepatic – de pildă, *CYP2C19*. Este tot mai răspândită opinia ce susține că persoanele care au un nivel redus al activității variantelor genei *CYP2C19* sunt mai puțin protejate față de apariția unor evenimente cardiovasculare în timpul tratamentului cu clopidogrel și că testele bazate pe genotip pot influența deciziile cu privire la doză sau, eventual, la administrarea unui alt agent antiplachetar (patentat), de generație mai nouă și mai scump – de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, a căror activare se consideră că depinde într-o mai mică măsură de metabolism.

După apariția unor articole referitoare la asocierea dintre genotipul *CYP2C19* și răspunsul la clopidogrel, Food and Drug Administration (FDA) a emis o atenționare[11] ce îi avertizează pe clinicieni cu privire la "reducerea eficienței la pacienții care metabolizează slab Plavix-ul" și la faptul că "există teste capabile să identifice diferențele genetice ale funcționării *CYP2C19*", sfătuindu-i, totodată, "să ia în considerare, la bolnavii identificați ca având un metabolism redus, folosirea altor medicamente ori strategii de dozare pentru Plavix."

Analiza efectuată de Bauer și colab. a scos la iveală dovezi ale erorilor sistematice din studiile de mici proporții publicate în literatura de specialitate, ce afectează profilul general al asocierii în situațiile când sunt luate în considerare cercetările recente mai ample. Autorii citați au mai constatat neconcordanțe între studii în ceea ce privește genotiparea, rezultatele obținute și cuantificarea efectelor, care pun sub semnul întrebării validitatea testării genotipului *CYP2C19* în vederea orientării deciziilor terapeutice privitoare la tratamentul antiplachetar.

Poate că problemele identificate de Bauer și colab. nu se întâlnesc doar în cazul *CYP2C19* și al răspunsului la clopidogrel.[12] S-ar putea ca eficientizarea transpunerii în spațiul clinic al realizărilor de ultimă oră ale genomicii să necesite eforturi în direcția îmbunătățirii metodei, a analizei, prezentării și evaluării studiilor farmacogenetice, stimulate de experien-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ța acumulată din studiile observaționale, din cele ce vizau asocierea genă-boală, biomarkerii pentru cancer ori testele genetice efectuate pentru prefigurarea riscului de boală, precum și din trialurile randomizate.

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

1 Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d4588.
2 Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
3 Hindorff LA, Junkins HA, Hall PN, Mehta JP, Manolio TA. A catalog of published genome-wide association studies. National Human Genome Research Institute. www.genome.gov/26525384.
4 Hingorani AD, Shah T, Kumari M, Sofat R, Smeeth L. Translating genomics into improved healthcare. *BMJ* 2010;341:c5945.
5 Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, Feigelson HS, Diver WR, et al. Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med* 2010;362:986-93.
6 Holmes MV, Harrison S, Talmud PJ, Hingorani AD, Humphries SE. Utility of genetic determinants of lipids and cardiovascular events in assessing risk. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:207-21.
7 McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
8 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
9 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
10 Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2009;4:e7960.
11 Food and Drug Administration. Drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. 2010. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ PostmarketDrugSafety InformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm.
12 Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial. *33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2010:S1-7. www.abstracts2view.com/ sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_1093.

Acces pentru toată lumea la informații legate de sănătate

Eforturile globale ar trebui să fie susținute de o organizație importantă

Richard Smith director, UnitedHealth Chronic Disease Initiative, London SW4 oLD, UK **richardswsmith@yahoo.co.uk**
Tracey Pérez Koehlmoos programme head, Health and Family Planning Systems Programme, ICDDR,B, Dhaka, Bangladesh

Conflicte de interese: Toți autorii au completat formularul Unified Competing Interest de interese de pe www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, din partea autorului responsabil cu corespondența) și declară că: nu au beneficiat de sprijin financiar, pentru materialul realizat, din partea niciunei organizații; în ultimii trei ani nu au existat legături financiare cu vreo organizație ce ar putea avea un interes legat de articolul prezentat; RS a fost implicat încă din 1990 în inițiative ce vizează creșterea disponibilității informațiilor medicale în țările în curs de dezvoltare, inclusiv HINARI, Public Library of Science, Health Information Forum și HIFA2015; a fost participant și vorbitor la conferința recentă a HIFA2015; UnitedHealth

Deși informațiile de bună calitate sunt esențiale pentru o stare de sănătate optimă, mulți oameni, cu sau fără pregătire medicală, dar și organizații ce activează în domeniul sănătății – mai cu seamă în țările cu venituri mici ori medii – nu au acces la ele. Problema a fost frecvent dezbătută,[1-4] iar ca urmare s-a decis înființarea, în 2006, a organizației Health Information for All 2015 (HIFA2015 – Informații legate de sănătate pentru toți 2015), ce-și propune ca "până în 2015 toată lumea să aibă acces la un furnizor de îngrijire medicală informat – lipsa datelor relevante și credibile referitoare la sănătate nu va mai fi un factor determinant al deceselor și suferințelor ce ar fi putut fi evitate" (www.hifa2015.org/). Este puțin probabilă atingerea unui țel atât de ambițios.

În accepțiunea HIFA2015, termenul "furnizori de îngrijire medicală" include mamele și alte persoane din familie implicate în asistarea cuiva bolnav, întrucât este evident că bagajul lor de cunoștințe și deciziile luate de ele sunt cruciale pentru supraviețuire. În multe țări africane, peste 80% dintre copii mor înainte de-a ajunge la un spital. Termenul "informații privitoare la sănătate" vizează mai degrabă cunoașterea datelor legate de prevenția și tratamentul bolilor decât a celor statistice uzuale.

În prezent, HIFA2015 are 5 000 de membri, din 2 000 de organizații de pe teritoriul a 158 de țări, și și-a constituit patru forumuri globale – HIFA2015, CHILD2015, HIFA-Portuguese și HIFA-EVIPNet. Majoritatea celor care contribuie la activitatea de pe forumuri provin din state cu venituri mici sau medii. Organizația a pus la punct o strategie tridirecțională, bazată pe: comunicare (strângerea unei mase critice de agenți ai schimbării), înțelegere (a cerințelor informaționale și a felului în care pot fi ele satisfăcute) și propagandă (convingerea guvernelor, a sponsorilor și-a altor potențiali investitori în servicii de informație sanitară cost-eficiente). S-au înregistrat progrese în ceea ce privește accesul la publicații electronice, grație programului HINARI de acces la cercetarea medicală și inițiativei cu privire la accesul gratuit, nu, însă, și în legătură cu satisfacerea trebuințelor informa-

ATUL LOKE/PANOS

Chronic Disease Initiative a candidat pentru calitatea de organizație ce sprijină HIFA2015; nu există alte tipuri de relații sau activități ce ar fi putut influența materialul înaintat spre publicare.

Proveniență și modalitate de recenzare: Articol comandat, fără evaluare externă.

Provision of health information for all
A major organisation should support global efforts

Citați articolul ca:
BMJ 2011;342:d4151
doi: 10.1136/bmj.d4151

ționale ale furnizorilor de servicii medicale din prima linie și ale publicului larg din zonele cu resurse limitate.

Activitatea HIFA2015 s-a defășurat cu cheltuieli anuale mai mici de 30 000 de £ (33 300 €; 48 000 $), din care 10 000 £ au fost furnizate de BMA (British Medical Association – Asociația Medicală Britanică). Țelurilor ei s-au raliat, în principiu, peste 100 de organizații de sănătate și dezvoltare din lumea întreagă, dar nu și vreun sponsor important. Deși pentru cercetarea din sănătate se cheltuiesc anual circa 160 de miliarde $, pare ciudat că nicio organizație nu finanțează îmbunătățirea accesului la datele obținute. Fundația Rockefeller finanțează o estimare a HIFA2015 care, culmea ironiei, este mai costisitoare decât programul ce urmează a fi evaluat.

Unul din motivele lipsei de angajament ar putea fi ignoranța față de amploarea problemei. World Health Report 2010 (Raportul asupra Sănătății Mondiale din 2010) arăta că peste un miliard de oameni nu au deloc acces la serviciile medicale.[5] În numeroase zone rurale din statele cu venituri mici nu există, practic, niciun fel de acces la informațiile de calitate. Consecințele acestei stări de fapt sunt consemnate în raportul HIFA2015: opt din zece furnizori de îngrijiri medicale din țările în curs de dezvoltare nu cunosc cele două simptome principale ale pneumoniei la copii, patru din zece mame din India cred că trebuie limitat aportul de lichide dacă bebelușul are diaree și trei din patru medici pediatri din spitalele de stat din șapte țări cu venituri mici nu cunosc suficient de bine principalele cauze de mortalitate la copii.[6] Este necesar, însă, un studiu amplu asupra cerințelor informaționale ale furnizorilor de asistență medicală din statele sau regiunile sărace și asupra eventualelor soluții.

Un alt motiv l-ar putea constitui faptul că îmbunătățirea surselor de informare presupune mult mai mult decât trimiterea unor manuale în Africa sau asigurarea conectării la internet. Se impune crearea unei culturi a valorizării, generării și utilizării datelor – complex cunoscut sub numele de ciclul cunoașterii.[4]

Problema nu este doar complicată, ci și neatrăgătoare. Sponsorii sunt mult mai dispuși să investească banii în medicamente, vaccinuri și plase de protecție decât într-un domeniu nebulos, cum este accesul la informație. Și totuși, cunoșințele și capacitatea de-a acționa pe baza lor sunt piatra de temelie a unui sistem sanitar eficient, după cum se subliniază în programul OMS de fortificare a sistemelor de sănătate.[7]

Poate că principalii sponsori speră că tehnologia sau sectorul privat vor rezolva problema. Accesul la internet rămâne, însă, greoi și scump în țările mai sărace, fiind posibil doar pentru 11% din populația africană, 0,5% din cea etiopiană și 0,9% din cea a Bangladeshului.[8] Telefoanele mobile devin tot mai răspândite în statele cu venituri mici, dar de aici și până la îmbunătățirea accesului la informație este cale lungă. Atingerea unui atare obiectiv în țările mai sărace s-ar putea să implice stabilirea unor parteneriate public–private (deși sectorul particular este principalul furnizor de informație în statele dezvoltate), la fel cum ca ameliorarea accesului la vaccinuri a impus crearea Global Alliance for Vaccines and Immunisation (Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizări).

În 2004, Fiona Godlee și alții au cerut, *via The Lancet*, ca OMS să "preia conducerea inițiativei «Acces universal la informații esențiale pentru sănătate până în 2015»" și să "patroneze un grup de lucru internațional conform regulilor Fondului Global".[4] De atunci încoace, OMS a oferit sprijin moral și tehnic inițiativei HIFA2015, nesusținând, însă, niciun demers notabil și niciun fond global.

Unul din punctele forte ale HIFA2015 este caracterul de grup de lucru internațional ce implică întreaga gamă de părți interesate, de la persoanele cu funcții de conducere în cadrul sediului central al OMS din Geneva și până la angajații din sănătate din mediile rurale (de exemplu, din Bangladesh), preponderenți fiind reprezentanții țărilor cu venituri mici sau medii. Lipsesc, însă, fondurile. În loc să punem bazele unei noi organizații, mai bine am încerca să obținem, din partea unui sponsor major, recunoașterea faptului că îmbunătățirea informațiilor legate de sănătate este esențială pentru ameliorarea și dezvoltarea globală a sănătății, alături de un sprijin financiar substanțial pentru HIFA2015.

Traducere: Dr. Mădălina Geantă

1 Kale R. Health information for the developing world. *BMJ* 1994;309:939-42.
2 Pakenham-Walsh N, Priestly C, Smith R. Meeting the information needs of health workers in developing

Scanned with OKEN Scanner

countries. *BMJ* 1997;314:90.
3 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=Search&term=BMJ[Jour]+AND+314[Volume]+AND+90[page]Horton R. North and South: bridging the information gap. *Lancet* 2000;355:2231-6.
4 Godlee F, Pakenham-Walsh N, Ncayiyan D, Cohen B, Packer A. Can we achieve health information for all by 2015? *Lancet* 2004;364:295-300.
5 WHO. World health report. Health system financing—the path to universal coverage. 2010. www.who.int/whr/2010/en/index.html.
6 HIFA2015. Annual review 2010. *HIFA2015*, 2011.
7 WHO. Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action. 2007. www.who.int/healthsystems/strategy/everybodys_business.pdf.
8 Internet World Stats. Internet users in the world. www.internetworldstats.com/stats.htm.

Cum să facem faţă provocării generate de îmbătrânirea populaţiei?

Statele membre ale UE trebuie să conlucreze cu profesioniştii din domeniul sanitar şi cu alte părţi interesate

Nick Fahy consultant and researcher on European health issues, Nick Fahy Consulting, Tunbridge Wells TN12HX, UK
nick@nickfahyconsulting.eu
Martin McKee professor of European public health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.
Reinhard Busse professor of healthcare management, Technical University of Berlin, Berlin, Germany
Emily Grundy professor of demographic gerontology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

Conflicte de interese: Toţi autorii au completat formularul Unified Competing Interest de pe www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, de la autorul responsabil cu corespondenţa) şi declară că: NF, RB şi EG sunt directori asociaţi ai Observatory Summer School 2011; NF a fost şeful unităţii de informaţii asupra sănătăţii din cadrul Comisiei Europene; MM şi RB sunt directori ai European Observatory; nu a existat nicio altă relaţie sau activitate ce ar fi putut influenţa lucrarea trimisă spre publicare.

Provenienţă şi modalitate de recenzare: Articol comandat, fără evaluare externă.

How to meet the challenge of ageing populations
EU countries need to work together with health professionals and other stakeholders

Citaţi articolul ca:
***BMJ* 2011;342:d3815**
doi: 10.1136/bmj.d3815

Unul dintre principalele argumente folosite pentru a justifica reforma sistemului naţional britanic de servicii medicale (NHS) îl constituie costul potenţial al îngrijirii unei populaţii îmbătrânite. Marea Britanie nu este singura ţară care se confruntă cu o atare situaţie; numărul oamenilor mai vârstnici de 65 de ani din Uniunea Europeană (UE) aproape că se va dubla în următorii 50 de ani,[1] când pentru fiecare persoană din această categorie vor exista doar două de "vârstă lucrătoare", faţă de patru, cum se întâmplă în prezent. Se estimează că, într-un astfel de context, statele UE ar putea cheltui cam cu 15-40% mai mult decât acum pentru a reuşi să menţină serviciile sanitare actuale. Cum reacţionează Europa în faţa unei asemenea provocări?

Liderii UE (inclusiv cei din Marea Britanie) îşi pun speranţele în "inovaţie" – grăbirea procesului de aplicare în practică a ideilor din cercetare.[2] Ca parte a respectivei iniţiative a "uniunii inovatoare", Comisia Europeană a propus "un parteneriat pilot referitor la îmbătrânirea activă şi sănătoasă",[3] sperând ca, prin unirea oficialităţilor guvernamentale, a celor din industrie, din domeniul sanitar şi a altor părţi interesate de pe întregul continent, să găsească o cale de eliminare a blocajelor şi de accelerare a etapei de concretizare a rezultatelor activităţilor ştiinţifice. Prima întâlnire a grupurilor partenere a avut loc în luna mai, urmând ca până la finele anului să se stabilească atât priorităţile concrete din domenii specifice ale cercetării, dezvoltării şi strategiilor de lucru, cât şi suportul necesar – ar putea fi aduse în discuţie, de pildă, subiecte legate de instrumentarul adecvat pentru diagnosticarea precoce a bolilor cardiace sau monitorizarea la distanţă a persoanelor cu afecţiuni cronice, astfel încât acestea să se poată descurca mai bine singure.

Parteneriatul şi-a ales ca reper adăugarea la media europeană, până în 2020, a doi ani de viaţă cu o stare de sănătate bună. Tendinţa pe termen lung vizează îmbunătăţirea speranţei de viaţă, lucru sugerat de faptul că o atare perspectivă ar fi fost imposibilă dacă nu s-ar fi intervenit în acest sens.[4] Calculele Comisiei nu sunt, însă, încurajatoare, având drept exemplu cele mai recente date publicate în martie 2011, ce arată că, între anii 2007 şi 2008, media europeană a speranţei de viaţă sănătoasă a scăzut cu 0,3 ani, pentru femei, şi cu 0,6 ani, pentru bărbaţi.[4]

Cel mai important element de referinţă nu este reprezentat, totuşi, de exactitatea cifrelor şi nici măcar de atingerea lor, ci de angajamentul tuturor ţărilor UE de a lucra, împreună cu profesionişti din domeniul sanitar şi cu alte grupuri de interes, pentru a face faţă îmbătrânirii populaţiei

Parteneriatul european îşi propune ca, până în anul 2020, să adauge la media europeană doi ani de viaţă sănătoasă

Scanned with OKEN Scanner

– ceea ce nu înseamnă că țările nu vor mai avea aceeași responsabilitate primordială cu privire la propriul lor sistem sanitar. Consultarea publică inițiată de parteneriat (din noiembrie 2010 până în ianuarie 2011) a identificat o serie de probleme comune, precum fragmentarea finanțării (de exemplu, între sistemul de asistență medicală și cel de asistență socială), absența unor dovezi clare și accesibile capabile să ateste care dintre inovații funcționează, cerințele complexe de reglementare (de pildă, incertitudinea asupra legislației privitoare la noile tehnologii, cum ar fi telemedicina) și eșecul implicării pacienților și a profesioniștilor în dezvoltarea noilor soluții ce urmează a fi aplicate.[5] Ca urmare, fiecare țară va putea valorifica efortul european colectiv pentru a-și stabili propriile strategii de abordare a provocărilor specifice implicate de îmbătrânirea populației.

Demersurile existente pot oferi foarte mult. În afară de soluțiile noi ce ar putea fi facilitate prin parteneriatul UE, spațiul european asigură în prezent multiple oportunități de schimb de experiență ce pot ajuta sistemele sanitare să răspundă adecvat dificultăților generate de îmbătrânirea populației.[6] European Observatory on Health Systems and Policies (EOHSP – Observatorul European al Sistemelor și Politicilor de Sănătate) – rod al colaborării dintre organizațiile internaționale, guverne și universități care susțin procesul decizional bazat pe dovezi[7] – a prezentat, într-o formă condensată, datele ce arată asupra căror sectoare ar trebui să se concentreze sistemele europene pentru a obține cele mai bune rezultate;[8] este vorba de o mai eficientă coordonare atât a serviciilor sanitare și sociale cât și, în cadrul sistemelor de sănătate, de vizarea cu prioritate a bolilor asociate cu cea mai mare cotă de invaliditate și de mortalitate (de exemplu, hipertensiunea, infarctul și demența), de perfecționarea managementului în cazul persoanelor internate și de încurajarea unei autoîngrijiri mai bune; de asemenea, este subliniat potențialul prevenției – din nou, abordarea complicațiilor generate de: afecțiunile cardiace și infarct, imunizările antivirale, abuzul de alcool, fumatul excesiv, rănile provocate prin cădere, dieta și nutriția sănătoasă, combinațiile medicamentoase neadecvate pentru vârstnicii cu multiple comorbidități. Este reamintită și importanța corelării politicilor din sistemul sanitar cu cele din diverse alte sectoare, în vederea creării unor medii de viață și de lucru potrivite, precum și a menținerii implicării oamenilor în câmpul muncii, dar și în cadrul comunității din care fac parte.[9] Practic, EOHSP a facilitat, prin intermediul școlii de vară din luna iulie, un schimb de experiență pe baza dovezilor ce pot fi utilizate ca răspuns la situația de criză creată de procesul îmbătrânirii populației, cu care se confruntă sistemele de sănătate (www.observatorysummerschool.org).

În ciuda faptului că în toată Europa se fac eforturi pentru a face față acestei probleme, nici măcar o singură țară nu are soluția adecvată, așa cum o arată cele mai recente rapoarte privitoare la eșecul îngrijirii persoanelor vârstnice, elaborate de Care Quality Commission (Comisia pentru Calitatea Îngrijirilor de Sănătate).[10] În timp ce în Anglia continuă dezbaterile referitoare la viitorul propriului sistem de asistență medicală (NHS), Europa înfruntă aceleași provocări dictate de îmbătrânirea populației. Decât să se concentreze asupra structurii serviciilor sanitare, Anglia ar putea avea beneficii de pe urma aplicării unor practici medicale împrumutate din alte țări pentru a putea remedia deficiențele legate de finanțarea destinată îngrijirii populației îmbătrânite.

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

1 European Commission. 2009 Ageing report. 2009 http://ec.europa. eu/economy_finance/publications/publication14992_en.pdf .
2 European Council. Conclusions. 2011. www.consilium. europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/ec/ 119175.pdf .
3 European Union. Europe 2020 flagship initiative Innovation Union. 2010. http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:KI3110890:EN:HTML .
4 European Commission. Heidi data tool. Health expectancy: healthy life years (HLY) from 2004 onwards. http://ec.europa.eu/health/indicators/echi/list/echi_40.html# main?KeepThis=true&TB_iframe=true&height=450&width=920 .
5 European Commission. Synthesis report on the public consultation on the European innovation partnership on active and healthy ageing. 2011 http://ec.europa.eu/research/innovation-union/ index_en.cfm?section=active-healthy-ageing&pg= consultation.
6 Doyle YG, McKee M, Sherriff M. A model of successful ageing in British populations. *Eur J Public Health* 2010: published 29 September;doi:10.1093/eurpub/ckq132.
7 European Observatory on Health Systems and Policies. www.euro.who.int/en/home/projects/observatory .
8 Rechel B, Doyle Y, Grundy E, McKee M. How can health systems respond to population ageing? WHO, 2009. www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen/publications/ 2009/how-can-health-systems-respond-to-populationageing.
9 Ståhl T, Wismar M, Ollila E, Lahtinen E, Leppo K. Health in all policies: prospects and potentials. Ministry of Social Affairs and Health, 2006.
10 Care Quality Commission. Dignity and nutrition for older people. 2011. www.cqc.org.uk/reviewsandstudies/inspectionprogrammedignityandnutritionforolderpeople.cfm.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea critică trebuie să rămână garanţia calităţii cercetării ştiinţifice, susţin reprezentanţii mediului academic în faţa parlamentarilor

Adrian O'Dowd LONDRA

Întrebați de parlamentari cum poate fi garantată calitatea cercetării științifice și medicale, liderii de opinie din mediul academic au răspuns că singura cale rămâne evaluarea critică a rezultatelor de către jurnalele de profil în care este solicitată publicarea lor.

În cadrul întrunirii de pe 8 iunie a comisiei parlamentare de știință și tehnologie s-a afirmat că, deși nu este un sistem perfect, evaluarea de tip "peer review" a constituit cea mai bună opțiune existentă.

Președintele comisiei, Andrew Miller, reprezentantul partidului laburist al Ellesmere Port and Neston, a afirmat că fundația științifică Welcome Trust a subliniat, în raportul său oficial, un "comentariu critic obișnuit" potrivit căruia, uneori, respectiva modalitate de evaluare poate fi greoaie și prea restrictivă în privința ideilor nou apărute ce depășeau cadrul normelor stabilite. Domnul Miller a solicitat opiniile auditoriului.

Ryck Rylance, președintele ales al Research Councils UK (Consiliile Științifice ale Marii Britanii), a dat următorul exemplu: "Winston Churchill a spus odată că democrația a fost cel mai prost sistem din lume, iar eu țin să cred același lucru despre «peer review»".

"Acest sistem de evaluare este absolut crucial, dar are limitări în sensul în care, pe de o parte, încetinește procesele, iar pe de altă parte, se adună un volum tot mai mare de materiale. Neîndoielnic, însă, este necesar să respectăm în continuare principiile unei asemenea modalități de evaluare care este întotdeauna, în final, primul și ultimul criteriu de calitate".

Rick Rylance: "Evaluarea «peer review» are limitări"

Mark Walport, director al Welcome Trust, a spus: "Pentru a clarifica lucrurile, afirmațiile noastre reflectă aspectele critice relevate îndeobște... De fapt, noi nu am susținut că suntem de acord cu ele. Problema se pune în felul următor: examinarea "peer review" sau cea efectuată de experți este pe măsura celor care o realizează. Trebuie să fie utilizată rațional. Nu e vorba să stabilim dacă o astfel de evaluare este un aspect important al erudiției – întrucât nu există alternativă la cooptarea unor experți care să analizeze lucrurile și să emită judecăți."

David Sweeney, director pe probleme de cercetare, inovații și aptitudini din cadrul Higher Education Funding Council for England (Consiliul Englez pentru Finanțarea Învățământului Superior), participant și el la dezbatere, a precizat: "După părerea noastră, există un risc în această privință, dar avem în vedere și multiplele experimente în materie de rețele de socializare și conceptele tehnologice moderne, și sperăm că perspectiva largă asupra acestora va modera riscurile identificate de Welcome Trust."

Parlamentarii au ridicat problema credibilității numărului tot mai mare al revistelor de specialitate în variantă electronică; așa este, de pildă, *Plos One (Public Library of Science One)*, un jurnal online, cu acces liber, destinat comunicării tuturor cercetărilor științifice și medicale evaluate de experți.

"Este absolut pertinentă", a răspuns Sir Mark. "Este o revistă cu materiale bine evaluate, dar care nu se limitează doar la publicarea lucrărilor considerate a aduce contribuții remarcabile la capitolul cunoștințe foarte avansate."

Membrii parlamentului au întrebat reprezentanții guvernului prezenți la ședință dacă evaluarea făcută de experți este necesară pentru formularea politicilor de stat.

John Beddington, consilierul guvernului pe probleme științifice, a afirmat: "Răspunsul la această întrebare este că știința și dovezile sunt, categoric, importante pentru politica guvernului, iar activitatea de «peer review» este o componentă de bază a datelor științifice. Cercetarea implică expertizarea – este și convingerea mea."

Peer reviews must stay as guarantee of quality of scientific research, academics tell MPs

Citați articolul ca: *BMJ* 2011;342:d3345

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

Scanned with OKEN Scanner

De ce inerţia sistemului face atât de dificilă aplicarea reformei în sănătate?

Sistemele de sănătate din întreaga lume se zbat să găsească modalităţi optime de creştere a integrităţii şi eficienţei practicii medicale şi de fundamentare a demersurilor ei pe dovezi. **Enrico Coiera** susţine că motivaţia ar putea fi inerţia sistemului şi caută soluţii în domeniul biologiei

Este o enigmă şi o sursă de frustrare profundă faptul că sistemele sanitare par a fi atât de rezistente la schimbare. Iniţiativele legate de siguranţă şi de calitate se străduiesc să garanteze soliditatea serviciilor medicale.[1] Se pare că restructurarea sistemelor sanitare aduce puţine beneficii.[2] Se acumulează tot mai multe recomandări bazate pe dovezi şi standarde care fie sunt neglijate, fie sunt adoptate necorespunzător.[3] Vina pentru rezistenţa sistemului este atribuită diferit, în funcţie de observatorul care o analizează. Învinovăţim mentalitatea clinică, poliţia, politica sau interesele din domeniul industriei, dar s-ar putea ca inerţia faţă de schimbare să fie o proprietate mai profund înrădăcinată a sistemului sanitar.

De multe ori se afirmă că sistemele sunt perfect concepute ca să determine rezultatele pe care le obţin. S-a ajuns, oarecum, la situaţia în care, chiar şi la nivelul sistemelor naţionale aparent diferite, reţeaua de asistenţă medicală se opune, prin însăşi configurarea ei, noilor politici şi practici. Ca urmare, e posibil ca zbuciumul care caracterizează reforma în sănătate să nu fie o consecinţă a iniţiativelor concepute ori direcţionate prost.[4] În schimb, poate că vedem ceea ce ar fi îndreptăţit să numim inerţia sistemului, adică tendinţa lui de a continua să facă aceleaşi lucruri, chiar şi după modificarea circumstanţelor. Dacă nu vom încerca să înţelegem cauzele fundamentale ale apatiei sistemului este puţin probabil să reuşim să creem acele structuri mai sigure, mai eficiente şi mai elastice pe care le dorim cu toţii.

Inerţia clinică

Definită ca un eşec al furnizorilor din domeniul sanitar de-a iniţia sau de-a intensifica terapia ori de câte ori este oportun, inerţia clinică a fost atestată în cazul multor afecţiuni, precum diabetul,[5] hipertensiunea şi dislipidemia.[6] Iniţial s-a considerat că sunt de vină clinicienii, dar se pare că fenomenul incriminat are multiple cauze.[7] O explicaţie convingătoare este aceea că, de fapt, medicii iau cele mai bune decizii,[8] fiind

Dacă se pune problema construirii unui sistem sanitar care se poate adapta la circumstanţe schimbătoare şi la noi şocuri, este necesar să înţelegem natura sistemului pe care intenţionăm să-l modificăm.

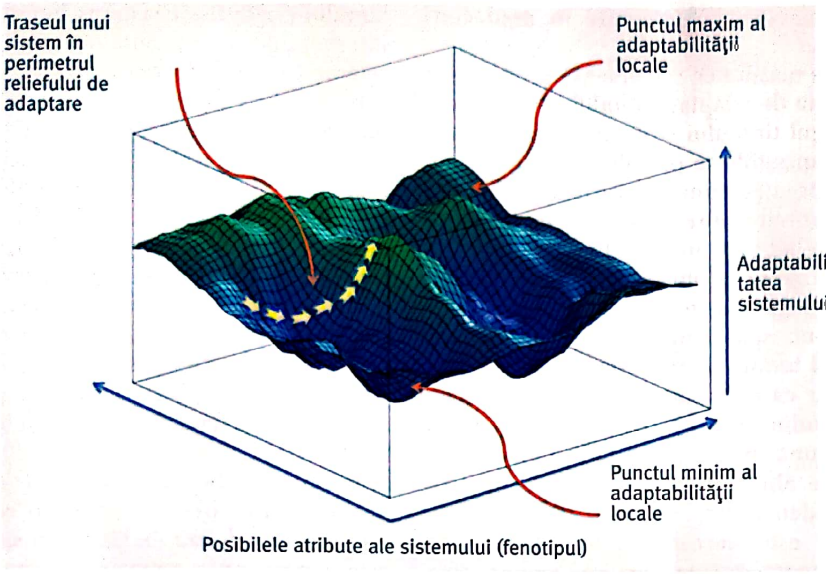
mereu nevoiţi să facă faţă celor mai diverse solicitări şi situaţii.[9-11] Este imposibil ca într-o singură discuţie de grup să se rezolve tot ceea ce trebuie pus la punct. Întâlnirile de lucru ale colegilor dintr-o clinică sunt constrânse de timp, de incertitudinea sau chiar de absenţa datelor necesare,[12] iar medicii jonglează cu numeroase probleme, acordând prioritate unora în detrimentul de altora.[13] De exemplu, decizia de a creşte doza de medicaţie antihipertensivă la un pacient poate fi temporizată dacă doctorul se gândeşte că alte hotărâri sunt mai importante. S-a constatat că solicitările contradictorii influenţează managementul diabetului, mamografiilor, depresiei şi renunţării la fumat.[10, 14-16]

Luarea unei decizii suboptimale cu intenţia de a rezolva situaţiile conflictuale este caracterizată prin calificativul "satisfăcătoare".[17] Când resursele sunt limitate, oamenii aleg o soluţie "destul de bună" ce are în vedere, parţial, mai multe ţeluri. O atare noţiune nu prea e compatibilă nici cu modelul liniar, axat pe o singură problemă, ce stă la baza sistemului clasic al îngrijirilor medicale bazate pe dovezi,[8] nici cu strategiile calitative ce vizează anumite comportamente, nereuşind să sesizeze faptul că, pentru atingerea noilor ţeluri propuse, resursele sunt, pur şi simplu, sustrase din alte sectoare de activitate.[19]

În contextul creşterii permanente a cererilor, devine tot mai dificil ca fiecare obiectiv în parte să beneficieze de întreaga atenţie cuvenită şi de toate resursele terapeutice necesare. Pentru toţi cei care susţin standardele clinice menite a îmbunătăţi calitatea şi siguranţa îngrijirilor medicale, situaţiile conflictuale au un final perturbator şi imediat. Consecinţele inevitabile ale unui aport din ce în ce mai mare de standarde clinice, în condiţiile sărăcirii continue a resurselor umane, îl constituie faptul că fracţiunea standardelor efectiv respectate va ajunge, în viitor, aproape de zero. Abundenţa standardelor determină carenţe legate de aplicarea lor.

Inerţia sistemului

Inerţia clinică singură nu poate explica rezistenţa la schimbare a ansamblului sistemului sanitar. Adinamia nu se constată doar la nivelul deciziilor terapeutice, ci se reflectă şi în progresele lente în ceea ce priveşte iniţiativele pentru siguranţa pacienţilor şi în eficienţa limitată a restructurărilor. Cea clinică să fie, oare, doar una dintre manifestările fenomenului general al inerţiei sistemului, pe care am putea-o defini drept eşec al organizaţiilor umane



Un relief de adaptare arată modul în care variază performanţa unei organizaţii în funcţie de structurile proiectate

de-a iniția sau de a realiza o transformare comportamentală susținută, în ciuda dovezilor clare ce susțin rolul esențial al schimbării?

Inerția organizațională a fost studiată în alte domenii timp de mai multe decenii. Inițial s-a considerat că manifestarea ei poate fi pusă pe seama ritmului lent al deciziilor administrative și politice.[20] Această mentalitate a fost înlocuită, treptat, cu o teză privitoare la structura fenomenului incriminat – ce susține că inflexibilitatea organizațională a fost o consecință a slabei adaptări la schimbare.[21] Oamenii au încurajat, aparent, organizațiile de tip static – poate fiindcă apreciau că inspiră mai multă încredere sau responsabilitate. Din nefericire, transformarea continuă a mediului înconjurător a făcut ca astfel de structuri să devină din ce în ce mai anacronice.

O vreme, s-a crezut că singura soluție pentru oprirea stagnării era schimbarea dramatică sau catastrofică a organizației: o teorie "big bang" a ajustării structurilor existente. Asemenea rupturi au determinat momente de prefaceri majore la nivel instituțional, dar numai pentru a fi urmate de alte perioade de inerție, până la următoarea criză. Cert este, însă, că sistemele oricum se modifică, ceea ce nu se întâmplă mereu din cauza unei situații conflictuale majore. Mai curând, schimbarea este dificil de transpus în practică, are o traiectorie neregulată și este greu reproductibilă. Există pârghii pentru a mișca sistemul, numai că mecanismul lor nu este nici liber, nici predictibil. Acest proces al schimbărilor imprevizibile, fără reforme structurale majore, a fost definit *bricolage* – termen francez ce presupune canalizarea structurilor și a resurselor existente către noi scopuri, de obicei, cu un succes variabil.[22]

Puține studii au examinat apatia sistemului în cadrul serviciilor medicale. Într-o analiză retrospectivă, adaptarea eficientă la schimbare, la nivelul spitalelor din SUA, a fost sporadică, iar problemele generate de inerție s-au accentuat odată cu vârsta organizației și cu densitatea populației.[23] Transformările nedirijate par a fi ineficiente, iar intervențiile fracționate, cum sunt schimbările patronilor, restructurările corporației, reducerile de personal și succesiunea rapidă a celor numiți în funcția de director executiv par a transmite mesajul închiderii spitalelor.[24] Când unitățile spitalicești reușesc să învingă inerția și să modifice structura asistenței furnizate, riscul de a fi închise pare a se diminua. Adaptarea la noi circumstanțe pare a fi mai ușoară pentru cele care oferă o gamă largă de servicii. Unitățile specializate se străduiesc să se adapteze, poate pentru că adăugarea unor servicii sau renunțarea la ele este mai dificilă dacă un atare demers este o componentă majoră a activității organizației.[24]

Pot conflictele de interese să explice o asemenea inerție a sistemului sanitar? S-a spus că mărimea sistemului este direct proporțională cu variabilitatea producției.[25] Avem un sistem sanitar cu un cuantum atât de mare de practici și structuri individuale, încât solicitările conflictuale îl blochează, conferindu-i o rigiditate relativă? Dacă este așa, s-ar putea explica multe alte aspecte ce reflectă insuccesele noastre în direcția aplicării reformei sănătății. Prima întrebare pe care trebuie să ne-o punem este de ce organizațiile umane par să devină tot mai complexe în timp? Iar a doua, cum anume o atare complexitate duce la inerție?

Cauze ale complexității sistemului sanitar

Se pare că, în timp, complexitatea sistemelor de sănătate crește (în sensul în care apar tot mai multe elemente ce interacționează cât și comportamente independente) din varii motive. Primul este tendința statistică a tuturor sistemelor fizice de-a însuma variații aleatorii – simpla acumulare a unor astfel de variații poate genera diversitatea și complexitatea, trăsături pe care "prima lege" din biologie arată că le ating sistemele evolutive, de-a lungul timpului, independent de selecția naturală.[26]

Trebuie să existe și o primă lege paralelă a organizațiilor, conform căreia acestea acumulează diversitate și complexitate în timp, independent de direcționarea acțiunilor. Variațiile aleatorii configurează clar procesul clinic. Același proces, aplicat în două locuri diferite, va acumula în timp variații doar datorită efectelor întâmplătoare, precum schimbarea personalului, defalcările, lipsa de comunicare, modalitățile de rezolvare a problemelor. În cele din urmă, diferențele minore încetățenesc formula "așa procedăm noi". Chiar și o acțiune simplă, precum transferul unui pacient, cu căruciorul, de la o secție la alta, este afectată de variațiile aleatorii, pentru că efectul cumulat al atât de multor pași mici generează o paletă largă de rezultate.[27]

Al doilea motiv pentru care sistemele sanitare devin mai complexe îl constituie direcționarea acțiunilor, ca și la selecția naturală. De exemplu, recompensarea factorilor de decizie în materie de politici sanitare și a managerilor pentru

Scanned with OKEN Scanner

introducerea unor procedee de lucru noi sau îmbunătățite, nu pentru desființarea celor vechi, poate determina o eroare sistematică legată de demersurile pro-inovatoare.[28] Oamenii prețuiesc mai mult câștigul decât pierderea, ceea ce explică, parțial, de ce renunțarea la vechile practici pare a fi mai riscantă decât adoptarea altora noi.[29]

Mulți angajați și organizații cred că structurile și modalitățile de lucru existente au implicat costuri substanțiale, iar schimbarea ar periclita investiția. La nivelul serviciilor medicale avem un sistem vast, care consumă fonduri uriașe și care are foarte multe părți interesate. Finanțatorii (de exemplu, asiguratorii sau guvernul), breasla profesională, producătorii de medicamente și de aparatură, și pacienții generează cereri conflictuale și contribuie la complexitatea sistemului. Unele solicitări apar pe fondul unor cheltuieli trecute, nerecuperabile, cum sunt, de pildă, investițiile pentru serviciile operaționale sau pentru perfecționarea profesională; ele pot provoca situații tensionate și dispute pentru putere când un compromis aduce unui grup prejudicii mai mari decât altuia.

Cum anume solicitările concurente și complexitatea duc la inerția sistemului

Teoreticienii din domeniile fizicii și biologiei au pus la punct un procedeu de corelare a complexității structurale cu modul în care un sistem se adaptează la provocări. În aceste modele, sistemele sunt compuse din elemente individuale interdependente.[30] Fiecare configurare are un anumit "punct optim" pentru atingerea scopului propus. Graficul care ilustrează toate variațiile posibile ale sistemului, precum și valoarea optimă a fiecăreia este denumit "fitness landscape" (relief de adaptare) (figura). Fiecare vârf dintr-un astfel de spațiu reprezintă o configurație a sistemului a cărei pliere pentru atingerea scopului urmărit este mai bună decât cea a zonelor învecinate. Un vârf mai mic poartă numele de "optimum local", iar cel mai înalt, al performanței maxime, este denumit "optimum global". Asemenea simulări de tip "fitness landscape" permit vizualizarea modului în care schimbarea structurii unei organizații îi influențează eficiența și capacitatea de integrare în noul context.

Pe măsură ce traversează propriul lor spațiu de adaptare, modificându-și de-a lungul timpului structura și activitatea, organizațiile se pot bloca în zone unde nu prea au cum să găsească posibilități de îmbunătățire a situației. În regiunile cu relief plat, majoritatea direcțiilor de schimbare au un randament scăzut. În cele stâncoase este necesar să te plasezi într-un spațiu unde și direcția schimbării te împinge spre culmi. S-ar putea chiar ca deplasarea dinspre un vârf cu altitudine joasă către unul mai înalt să impună un traseu care, la început, reduce abilitatea de acomodare a organizației. Pentru a porni pe-o asemenea cale este necesar ca toți factorii de influență să înțeleagă că, înainte de-a merge bine, lucrurile vor merge, inițial, prost. A cere unui serviciu sanitar individual să-și schimbe modalitățile prin care își asigură acel "optimum local", reducându-și o vreme calitatea pentru a atrage, astfel, beneficii la nivelul întregului sistem, este o abordare agresivă. Într-adevăr, configurațiile cunoscute ca puncte de impas pot menține, în cadrul unei organizații cu structură ierarhică, atitudini rigide, care nu sunt compatibile nici măcar cu specificul local.[31]

Modelele computerizate experimentale au arătat că, pe măsură ce numărul de dependențe crește într-un sistem, cota punctelor de optimum local dintr-un astfel de relief simulat scade.[30] Cu alte cuvinte, cu cât există mai multe dependențe într-un sistem, cu atât este mai probabil ca între ele să existe o relație conflictuală (prin solicitări antagonice), aplatizând formele de relief și diminuând capacitatea de adaptare a sistemului. Așadar, cu cât un sistem sanitar devine mai complex, cu atât este mai dificil de găsit un model cu o structură cât mai compatibilă cu cea reală.

Inerția sistemelor și reforma sanitară

Recunoșterea existenței inerției sistemului are implicații asupra modului în care interpretăm rezultatele încercărilor de a transforma radical aparatul sanitar.

În loc să privim inerția ca pe o reacție negativă la reformă, mai bine am înțelege că ea nu este decât consecința firească, în plan comportamental, a stării de lucruri actuale. Astfel, inerția sistemului poate fi un răspuns rațional la intervențiile care caută să realizeze schimbări radicale într-un context în care indivizii sau organizațiile au de înfruntat problemele implicate de configurația conflictuală a cererilor. Dacă beneficiile unei reforme se obțin cu prețul afectării altor țeluri importante ale unei organizații, aceasta și, implicit, membrii ei nu vor avea decât opțiunea unor decizii "satisfăcătoare". Într-un sistem supus excesiv solicitărilor conflictuale, pur și simplu nu e posibil ca atenția oamenilor și resursele fizice necesare să determine succesul unei noi intervenții.

Trebuie să fim rezonabili și când avem tendința de-a atribui chiar reformei eșecul aplicării ei. Când un sistem este supus unor presiuni exagerate, orice intervenție, indiferent de meritul ei intrinsec, va încerca să schimbe comportamentul acestuia. Incapacitatea demonstrării eficienței unei reforme ne poate spune mai multe decât intervenția despre starea globală a sistemului. Stimulentele sunt un exemplu elocvent în acest sens. Plata pentru performanță, care corelează rambursarea cu acceptarea parametrilor de siguranță și de calitate, poate îmbunătăți calitatea,[32] după cum poate să împiedice disiparea eforturilor în direcția obținerii unor rezultate neplanificate.[33]

Când cererile concurente sunt modeste, pentru reorganizarea priorităților este suficient, probabil, doar un mic stimul; când sunt importante, însă, e posibil ca astfel de stimulente să nu mai reușească să modifice ecuația decizională. Doar când sunt substanțiali stimulii pot determina schimbarea unui sistem supraconstrâns, deoarece angrenează și resursele necesare. Așadar, stabilirea prețului corect pentru un stimulent poate impune abordări mai dinamice și mai flexibile, cum sunt cele bazate pe controlul pieții.[19]

Pentru a înțelege pe deplin efectul cererilor concurente va trebui să comparăm inițiative reformatoare similare din diferite sisteme sanitare.[34] Astfel, elementele ce urmează a fi supuse unei evaluări comparative sunt posibilitățile de acțiune ale unui sistem în direcția schimbării, concomitent cu rezultatele – de exemplu, care erau solicitările concurente existente și cum au influențat ele resursele disponibile pentru inter-

Scanned with OKEN Scanner

venție? S-ar putea ca dovezile să arate că sistemele mai puțin complexe din națiunile mai mici ori serviciile medicale mai noi răspund mai bine schimbărilor.

Apoptoza sistemelor

Dacă această analiză este corectă, pentru ca o inovație să aibă succes în contexul generat de inerția sistemului trebuie să se acționeze, mai întâi, în direcția reducerii complexității respectivei structuri. De exemplu, s-ar putea să fie necesar fie să abandonăm standardele clinice vechi, pentru a permite medicilor să adopte unele noi, fie să le oferim doctorilor alte resurse, pentru a putea face față solicitărilor apărute.

Nu e lipsit de importanță să înțelegem la care elemente ale sistemului este necesar să renunțăm în perspectiva unei modificări specifice. Modelele matematice arată că rețelele complexe cele mai rezistente la schimbare sunt extrem de vulnerabile la demersurile de înlăturare selectivă a unor elemente individuale, schimbând considerabil comportamentul.[35] Biologia oferă, însă, numeroase exemple de organisme complexe supuse unor transformări extraordinare – de exemplu, evoluția de la mormoloc la broască. Astfel de modificări depind, toate, de un proces biologic cunoscut sub denumirea de apoptoză sau moarte celulară programată. Fenomenul implică, deopotrivă, elemente locale și globale, celulele putând să răspundă la semnale externe (de sus în jos), dar și să sufere transformări în propriul lor mediu local (de jos în sus).

Așadar, schimbarea sistemului impune un complex de acțiuni coerente, capabile să construiască sau să distrugă. A început să câștige teren ideea creării unor «pachete» de activități clinice care împreună formează o unitate bine structurată,[36] fiind demonstrat faptul că un atare demers îmbunătățește calitatea și siguranța ventilației asistate în pneumonie[37] și în sepsisul din terapia intensivă.[38] Astfel de inițiative ar trebui să funcționeze, ele având un caracter programatic, ce presupune, în primul rând, sistarea unui cuantum suficient de mare al activităților existente, în vederea mobilizării de noi resurse. În al doilea rând, un asemenea pachet este un set coerent de acțiuni, care se speră că vor consolida logica internă. Odată demarate, toate etapele trebuie să fie parcurse, limitându-se posibilitatea evitării pașilor pe cont propriu datorită cererilor concurente. S-ar putea ca pachetele să ne ajute să înțelegem care este dimensiunea optimă a schimbării sistemului și cât de complexă trebuie să fie.

Elaborarea unor metode ce permit organizațiilor umane complexe ca, printr-un demers planificat, să fie supuse, într-o manieră fiabilă și durabilă, aceluiași grad de transformare pe care îl observăm și în biologie, este o perspectivă tentantă. Ar fi bine ca, în momentul introducerii unor noi activități sau structuri, să fie proiectată apoptoza, urmând ca declanșarea ei să se producă doar când indicatorii vor arăta că aceștia au devenit perimați. La ora actuală, de exemplu, organizațiile mari au serioase dificultăți cu sistemele informaționale mai vechi, "moștenite", tot mai depășite. Cele învechite constrâng inovațiile, absorbind resurse limitate, și restrâng opțiunile sistemelor noi doar la nivelul celor care interacționează cu cele vechi. Pentru a gestiona creșterea birocrației, complexitatea programelor computerizate sau sistemele informaționale, apoptoza informațională ar urma să utilizeze reguli clare de excludere.

Concluzii

Un atare tip de gândire ar putea schimba modul în care abordăm reforma sanitară și evaluarea intervențiilor din sistemele de sănătate. Cercetarea unor asemenea sisteme n-ar trebui să analizeze doar dacă o nouă măsură ori o alta "funcționează". Dacă se pune problema construirii unui aparat sanitar capabil să se adapteze la circumstanțe dinamice și la noi șocuri, este necesar să înțelegem natura celui pe care intenționăm să-l modificăm. Inspirându-ne din apoptoza celulară, într-o bună zi vom putea proiecta astfel de sisteme care, înainte de adoptarea unor abordări noi, își vor programa renunțarea la activitățile învechite sau la cele inutile.

O ultimă avertizare. Prin definiție, apoptoza înseamnă moarte, declanșată de semnale bine înțelese din mediul local. Ea nu presupune anulare totală. Eliminarea proceselor nedorite dintr-un sistem de sănătate, fără reguli de programare, poate avea multe consecințe neașteptate și neplăcute. Și aceasta ține tot de natura sistemelor.

Enrico Coiera director, Centre of Health Informatics, Australian Institute of Health Innovation, University of New South Wales, Sydney, Australia
e.coiera@unsw.edu.au

Finanțare: Prezentul studiu face parte din Programul de Protejare al Pacienților, inițiat de Australian Institute of Health Innovation. Autorul declară că a beneficiat de sprijinul acordat de National Health and Medical Research Council (NHMRC) în cadrul Program Grant 568612. Sponsorul nu a fost implicat în redactarea manuscrisului sau în luarea deciziei cu privire la publicarea lui.

Conflicte de interese: Niciunul de declarat.

Proveniență și modalitate de recenzare: Articol necomandat, cu evaluare externă.

Why system inertia makes health reform so difficult
Citați articolul ca: ***BMJ*** **2010;342:d3693**

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

1 *Soc Med* 2010;103:219-25.
2 Braithwaite J, Westbrook J, Iedema R. Restructuring as gratification. *J R Soc Med* 2005;98:542-4.
3 Grimshaw JM, Eccles MP. Is evidence-based implementation of evidence-based care possible? *Med J Aust* 2004;180(6 suppl):S50-1.
4 Oxman A, Thomson M, Davis D, Haynes R. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995;153:1423-31.
5 O'Connor P. Commentary—improving diabetes care by combating clinical inertia. *Health Serv Res* 2005;40:1854-61.
6 Van Bruggen R, Gorter K, Stolk R, Klungel O, Rutten G. Clinical inertia in general practice: widespread and related to the outcome of diabetes care. *Fam Pract* 2009;26:428-36.
7 O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical inertia and outpatient medical errors. In: Advances in patient safety: from research to implementation. Agency for Healthcare Research and Quality, 2005. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20513/.
8 Safford MM, Shewchuk R, Qu H, Williams JH, Estrada CA, Ovalle F, et al. Reasons for not intensifying medications: differentiating "clinical inertia" from appropriate care. *J Gen Intern Med* 2007;22:1648-55.
9 Jaén CR, Stange KC, Nutting PA. Competing demands of primary care: a model for the delivery of clinical preventive services. *J Fam Pract* 1994;38:166-71.
10 Parchman ML, Pugh JA, Romero RL, Bowers KW. Competing demands or clinical inertia: the case of elevated glycosylated hemoglobin. *Ann Fam Med* 2007;5:196-201.
11 Stange KC. Is 'clinical inertia' blaming without understanding? Are competing demands excuses? *Ann Fam Med* 2007;5:371-4.
12 Grant RW, Lutfey KE, Gerstenberger E, Link

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Noutăţi medicale

Rubrică realizată de:

Prof. Dr. Mircea Cinteză, Dr. Ştefania Lucia Magda

Contribuţie locală

Rezultatele iniţiale ale studiului de fază 3 RTS,S/AS01 asupra vaccinului anti-malaric la copiii africani

(articol aparut online in data de 18 octombrie 2011 la NEJM.org; *N Engl J Med* 2011-10.1056/NEJMoa1102287)

În fiecare an malaria afectează, la nivel mondial, circa 225 de milioane de persoane, dintre care 781 000 – în majoritate, copii africani – mor. Un vaccin anti-malaric, asociat metodelor actuale de combatere a bolii, ar putea juca un rol esenţial în controlul şi chiar eventuala eliminare a maladiei din Africa.

Vaccinul RTS,S, ce ţinteşte proteina circumsporozoită şi este administrat împreună cu un sistem adjuvant (AS01 sau AS02), a dovedit, în studiile de fază 2, o protecţie eficientă împotriva bacteriei *Plasmodium falciparum* la copii cu vârste de peste şase săptămâni. Profilul de siguranţă al vaccinului este acceptabil şi acesta poate fi administrat în siguranţă în asociere cu alte vaccinuri.

Articolul de faţă prezintă rezultatele iniţiale ale unui studiu de fază 3 aflat în curs de desfăşurare în 11 centre din şapte ţări africane, ce a înrolat 15 460 de copii din două grupe de vârstă: 6-12 săptămâni şi 5-17 luni, vaccinaţi fie cu RTS,S/AS01, fie cu un vaccin de comparaţie non-malaric. Obiectivul primar al studiului a fost analiza eficienţei vaccinului împotriva malariei manifeste clinic în primele 12 luni post-vaccinare, la primii 6 000 de copii cu vârste de 5-17 luni, care au primit toate cele trei doze de vaccin. După ce 250 de subiecţi au prezentat câte un episod sever de malarie, eficienţa vaccinului a fost evaluată la ambele categorii de vârstă.

În primele 14 luni după prima doză, incidenţa episoadelor iniţiale de malarie la primii 6 000 de copii din categoria de vârstă 5-17 luni a fost de 0,32 episoade/persoană-an în lotul RTS,S/AS01 faţă de 0,55 în cel de control, la o eficacitate de 50,4% în populaţia pentru care s-a făcut analiza tratamentului şi de 55,8% în cea abordată per-protocol. La ambele categorii de vârstă, eficacitatea vaccinului împotriva formelor severe a fost de 34,8% în populaţia per-protocol pentru o perioadă medie de urmărire de 11 luni. Frecvenţa efectelor adverse majore a fost similară în cele două loturi. La copiii cu vârste mai mari, rata de convulsii generalizate, de după vaccinarea RTS,S/AS01, a fost de 1,04 la 1 000 de doze.

În concluzie, vaccinul RTS,S/AS01 administrat copiilor africani este eficient împotriva malariei manifeste clinic, inclusiv a formelor severe.

Tratamentul cu lebrikizumab în astmul bronşic (*N Engl J Med* 2011;365:1088-98)

Astmul bronşic este o afecţiune complexă cu marcată heterogenitate în ceea ce priveşte evoluţia bolii şi răspunsul la terapie. În ciuda tratamentului cortizonic inhalator, mulţi pacienţi continuă să aibă forme necontrolate, ce necesită medicaţie intensivă. Interleukina 13 (Il 13) este o citokină pleiotropă secretată de celulele T helper 2, ce pare să aibă un rol cheie în patogeneza astmului, contribuind, probabil, la rezistenţa anti-cortizonică; ea induce secreţia de periostină de la nivelul celulelor epiteliale bronşice, aceasta contribuind la remodelarea căilor respiratorii. Lebrikizumabul este un anticorp monoclonal de tip uman IgG4, ce se leagă specific de Il 13 şi îi inhibă funcţia.

Studiul prezentat, dublu orb, randomizat, controlat placebo, a evaluat efectele lebrikizumabului la 219 adulţi cu astm necontrolat sub terapie cortizonică. Obiectivul primar a constat în modificarea relativă a FEV_1 de la momentul înrolării la săptămâna 12 de tratament. Dintre obiectivele secundare menţionăm rata exacerbărilor de-a lungul a 24 de săptămâni. Au fost definite subgrupuri pe baza statusului celulelor T helper 2 şi a nivelurilor serice de periostină.

La intrarea în studiu, subiecţii aveau un FEV_1 la 65% din valoarea prezisă şi primeau o doză medie de 580 µg glucocorticoizi inhalatori/zi; 80% dintre ei aveau asociat şi un β-agonist cu durată lungă de acţiune. După 12 săptămâni, creşterea FEV_1 a fost cu 5,5% mai mare în lotul lebrikizumab faţă de placebo ($p = 0,02$). Între pacienţii cu concentraţii serice ridicate de periostină, augmentarea FEV_1 a fost cu 8,2% mai mare în grupul lebrikizumab faţă de lotul placebo ($p = 0,03$). În subgrupul cu niveluri reduse de periostină, creşterea FEV_1 a fost cu 1,6% mai ridcată în grupul cu lebrikizumab faţă de cel cu placebo ($p = 0,61$). Efectele adverse musculo-scheletale au fost mai frecvente la cei trataţi cu lebrikizumab decât în lotul placebo (13,2% *vs* 5,4%, $P = 0,045$).

În concluzie, tratamentul cu lebrikizumab se asociază cu ameliorarea funcţiei pulmonare, aceasta fiind direct proporţională cu nivelurile serice de periostină pretratament.

Evaluarea disfuncţiei diastolice de ventricul stâng la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Asocierea acesteia cu activitatea bolii (*International Journal of Rheumatic Diseases* 2011;14:18–30)

Poliartrita reumatoidă (PAR) este o maladie inflamatorie de cauză necunoscută, cu valori ridicate de mortalitate şi morbiditate prin boală cardiovasculară. Diagnosticul precoce al afectării cardiace subclinice ar fi de mare utilitate în limitarea consecinţelor acestei boli complexe.

Studiul prezentat şi-a propus să cuantifice disfuncţia diastolică la pacienţii cu PAR, dar fără boală cardiovasculară manifestă, şi să estimeze corelaţia între aceasta şi severitatea şi gradul de dizabilitate indus de boală. Au fost evaluaţi 53 de subiecţi (şase bărbaţi) cu PAR şi 53 fără PAR, echivalenţi ca vârstă şi sex. Cu toţii au fost evaluaţi prin ecografie cardiacă standard şi prin TDI. S-au analizat 17 parametri (dimensiunile cavitare, FEVS, undele E, A, raportul E/A, timpul de decelerare al undei E, timpul de relaxare izovolumică, unda E TDI inel mitral, raportul E/E TDI la nivelul inelului mitral, gradientul transtricuspidian); dintre aceştia, doar doi au avut valori anormale în lotul cu PAR: diametrul telesistolic al VS a fost mai redus în grupul cu PAR decât în cel de control (2,78 *vs* 2,94 cm cu $p<0,04$), iar viteza undei A a fost mai mare în grupul cu PAR decât în lotul de control (0,71 *vs* 0,61 cm/s, $p<0,04$). De asemenea, nu s-au înregistrat corelaţii semnificative între parametrii de funcţie diastolică la pacienţii cu PAR şi valorile scorului de activitate a bolii (DAS 28) sau cele ale indexului de dizabilitate stabilit pe baza unui chestionar (Health Assessment Questionnaires Disability Index).

Concluzia studiului a fost că pacienţii cu PAR nu prezintă disfuncţie diastolică în comparaţie cu lotul de control, iar funcţia diastolică nu se corelează cu severitatea bolii sau cu durata ei.

CARE ESTE CEL MAI BUN SISTEM DE SĂNĂTATE DIN LUME?

Poate că e plăcut să vă descoperiţi propria ţară în fruntea clasamentului sistemelor de sănătate, însă relevanţa pentru factorii de decizie este strict limitată, explică **John Appleby**

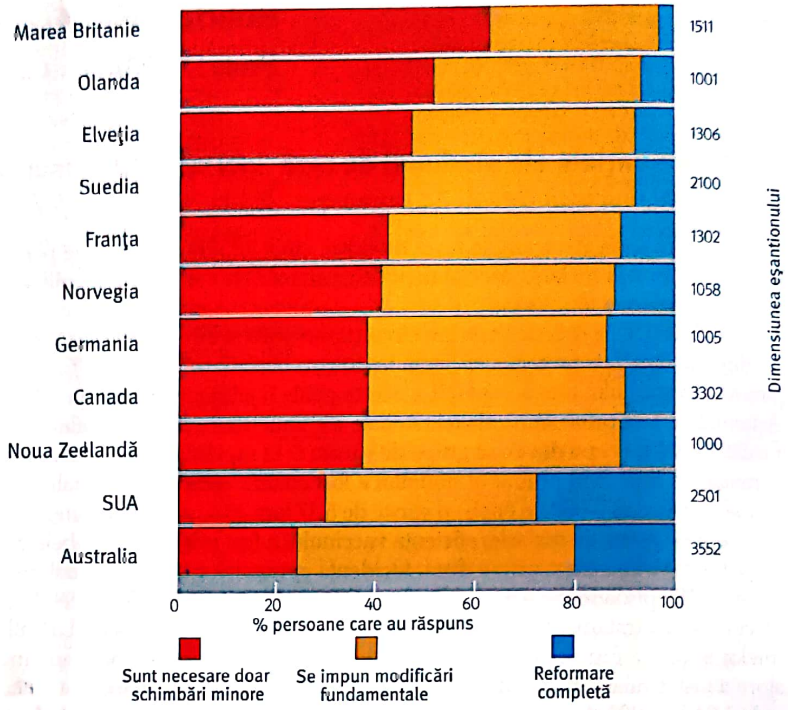


Fig. 1 | Perspective publice globale asupra sistemului de sănătate, 2010, Fondul Commonwealth[3]

Conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, în 2000, ţara cu cel mai bun sistem de sănătate din lume a fost Franţa; Marea Britanie a reuşit să se claseze abia pe cea de-a 18-a poziţie, iar ultimul loc (al 190-lea) a fost ocupat de Birmania (Myanmar).[1] Conform EuroHealth Consumer Index (Indicele consumatorului de sănătate european), în clasamentul a 33 de state (în principal europene) din 2009, Franţa s-a clasat pe poziţia a şaptea, iar Olanda, pe prima (Marea Britanie ocupând locul 14). Între timp, ediţia din 2010 a sondajului anual destinat evaluării performanţelor sistemului de sănătate din 11 ţări, organizată sub auspiciile Commonwealth Fund din New York, a sugerat că Marea Britanie s-a situat în fruntea listei statelor cu cea mai mică proporţie a participanţilor selectaţi din publicul larg care cred că sistemul necesită schimbări fundamentale sau o restructurare radicală (fig. 1).[3] Potrivit unui sondaj paralel organizat de acelaşi for, tot anul trecut, dar care includea numai şapte ţări, Olanda a fost în topul clasamentului (iar Marea Britanie pe locul doi) ce luase în calcul criterii de performanţă (fig. 2).[4]

Deşi este evident că autorii unor asemenea sondaje sunt conştienţi de problemele extrem de spinoase pe care le presupune evaluarea comparativă a performanţelor sistemelor de sănătate din state diferite, tentaţia de a reduce comparaţia la echivalentul unor note de la 1 la 10 este, adesea, mult prea mare; Fondul Commonwealth a reuşit să-i reziste, cu ocazia sondajului ce a implicat 11 ţări,[3] însă i-a cedat, în cel cu şapte state.[4] Analizele diferite folosesc, totodată, un număr diferit de state în cadrul comparaţiei, ceea ce accentuează gradul de confuzie generat de compararea punctajelor obţinute; locul doi din şase este similar cu poziţia 20 din 60 (mai exact, în primii 30%), dar cea de-a doua formulare sună mult mai rău. La fel, locul codaş dintr-un clasament ce a inclus, să zicem, un număr mic de competitori de elită (ţările vestice industrializate) nu poate fi considerat pe aceeaşi treaptă cu ultima poziţie din lume.

Cu toate acestea, persistă tendinţa formulării unui răspuns la întrebarea "Care este cel mai bun sistem din lume?"

Reformarea sistemului de sănătate este mai mult decât o obsesie a britanicilor, deşi poate că momentan aşa pare. În timp ce 34% dintre participanţii din Marea Britanie la chestionarul aplicat de Fondul Commonwealth consideră că sistemul sanitar necesită schimbări esenţiale, cei din celelalte zece state incluse în sondaj au exprimat un grad mai mare de nemulţumire (fig. 1).[3] Politicienii şi alţi factori de decizie din toate ţările se confruntă cu schimbările din propriile lor sisteme, încercând să gestioneze temerile populaţiei. Căutarea unor idei noi începe cu formularea unor întrebări (de exemplu, unde să căutăm), urmând, firesc, cele referitoare la sistemele de sănătate ale altor state şi la

Scanned with OKEN Scanner

SISTEME DE ÎNGRIJIRI DE SĂNĂTATE ANTERIOARE ADERĂRII LA COMUNITATEA EUROPEANĂ

BOGDAN PĂLTINEANU*, VLADIMIR BACÂREA*, MARIUS NICULESCU**

* Universitatea de Medicină şi Farmacie Tg. Mureş

**Universitatea "Titu Maiorescu" Bucureşti

REZUMAT

Asistenţa medicală în statele foste comuniste a reprezentat un model împrumutat după modul de organizare a ocrotirii sănătăţii în fosta Uniune Sovietică. Sunt prezentate aspectele pozitive ale acestui model, faptul că au fost create sisteme de sănătate la un cost scăzut, care pe termen scurt au ameliorat starea de sănătate şi accesul populaţiei la îngrijirile medicale. Însă funcţionarea în condiţiile economiei centralizate au marcat deteriorarea infrastructurii, prin subfinanţare, subdotare cu aparatură şi tehnologie performantă, ajungând la condiţionarea accesului spre servicii de îngrijire medicală, universale în discurs, în fapt, de plăţi informale. Autorul analizează influenţa acestor sisteme asupra a o serie de indicatori, nemulţumirile celor care erau implicaţi în funcţionarea sistemelor (atât furnizori de servicii cât şi beneficiari), sursele lor, precum şi factorii consideraţi responsabili de diminuarea calităţii serviciilor de sănătate prestate populaţiei.

INTRODUCERE

Sistemele de sănătate din fostele ţări comuniste până în 1990 au funcţionat pe modelul sistemului centralizat de îngrijiri de sănătate. Acest model de ocrotire medicală (de tip Semancko) a fost dezvoltat în Uniunea Sovietică, singura ţară din lume care, timp de 27 de ani, s-a străduit să construiască socialismul. În 1947, la 20 de ani de la Revoluţia din octombrie, sistemul sovietic de îngrijire al sănătăţii a provocat admiraţia lui H. Sigerist, istoric american al medicinei care, în cartea sa, Medicina socialistă în Uniunea Sovietică, afirma: „Medicina sovietică demonstrează deja că socialismul operează în medicină şi funcţionează chiar în epoca formativă a primului stat socialist al lumii. Astfel, acesta este un sistem plin de promisiuni pentru viitor. Am ajuns la concluzia că o nouă perioadă în istoria medicinei a fost inaugurată odată ce medicina sovietică demonstrase că socialismul funcţionează în medicină. Acum, o nouă eră, cea a medicinei preventive, a atins maturitatea şi a trecut cel mai dificil test pe care cineva îl poate concepe." (Sigerist, citat în Zarcovic, G., Enăchescu, D., 1998).

Regimurile comuniste, ghidate de filosofia şi ideologia socialistă (organizare socială bazată pe principiul proprietăţii comune asupra mijloacelor de producţie şi a distribuţiei activităţii economice planificate de stat, piaţa având un rol mic sau absent în alocarea resurselor), au creat sisteme de sănătate la un cost scăzut, care au îmbunătăţit substanţial starea de sănătate şi accesul populaţiei la îngrijirile medicale (Zarkovic, G., Enăchescu, D., 1998), însă pe termen scurt.

Intervenţia statului în sănătate, în anumite circumstanţe, este de dorit şi, de multe ori, esenţială, iar experienţa socialistă a demonstrat acest lucru, cel puţin pentru perioada anilor 1950–1970. În acest interval, creşterea economică rapidă, extinderea sectorului social (transferuri de venit, sănătate, învăţământ, cultură), alimente subvenţionate şi la „îndemână", subvenţionarea locuinţelor, ocuparea forţei de muncă au condus la îmbunătăţirea semnificativă a nivelului de trai şi stării de sănătate în multe dintre ţările foste socialiste în perioada iniţială de planificare centralizată. În pofida preţului plătit prin politica de presiune şi pierderea libertăţii individului, Polonia şi fosta URSS în anii î50 se caracterizau prin îmbunătăţiri ale calităţii vieţii, inclusiv în starea de sănătate a populaţiei (Zarcovic, G., Mielck, A., John, J., Beckmann, M., 1994).

Una dintre cele mai remarcabile realizări ale regimului comunist în materie de politică de sănătate a fost asigurarea dreptului la servicii de sănătate pentru întreaga populaţie. În nicio altă regiune din lume nu s-a reuşit să se asigure o altfel de acoperire extensivă a serviciilor de asistenţă medicală pentru o populaţie similară ca mărime (Barr, N., 1995).

Dacă până la mijlocul anilor î60 starea de sănătate a populaţiei din Europa Centrală şi de Est era comparabilă cu cea din ţările vestice (Feachem, R.G.A., 1994), ulterior tendinţele s-au schimbat dramatic în favoarea ţărilor vest-europene. Printre explicaţiile sugerate (Zarcovic, G., Enăchescu, D., 1998), deteriorarea calităţii stării de sănătate a populaţiei din fostele state comuniste, cu precădere în timpul ultimelor decenii şi jumătate de regim comunist, sunt menţionate deteriorarea condiţiilor de viaţă, subfinanţarea serviciilor de sănătate, slaba eficacitate în promovarea sănătăţii şi în prevenirea îmbolnăvirilor prin cauze evitabile

ANALIZĂ GENERALĂ

Până în 1970, comparativ cu statele europene cu un produs intern brut pe cap de locuitor similar, sistemele de ocrotire medicală din Europa Centrală şi de Est erau bine dotate cu infrastructură fizică de bază, personal calificat şi programe educaţionale. În toată această parte a Europei, reţeaua de spitale, clinici sau alte unităţi clinice structural integrate, având la bază modelul sovietic asigurau accesul universal şi gratuit la servicii de sănătate. Pacienţii luau primul contact cu structurile inferioare ale sistemului, individual prin sistemele de fişiere ale spitalelor, policlinicilor, departamente de diagnostic, servicii de urgenţă, centre medicale, dispensare rurale, puncte sanitare la nivelul platformelor industriale.

Medicii de la acest nivel acţionau ca „portari", în sensul că tratau ce puteau, cazurile mai grave orientându-le spre structurile superioare (Precker, A., 1990). Spitalele universitare şi institutele naţionale de sănătate, capabile să efectueze intervenţii care necesitau tehnologii avansate, formau vârful piramidei sanitare. Exista de asemenea o reţea integrată de servicii de sănătate publică care se concentrau pe controlul bolilor infecţioase, profesionale şi de mediu.

Prin urmare, aspectele pozitive din sistemul de sănătate caracteristic statelor din fostul bloc comunist, moştenite la momentul schimbării, respectiv al tranziţiei spre economia de piaţă (1990) sunt: dreptul la sănătate garantat pentru întreaga populaţie, sarcina

Scanned with OKEN Scanner

finanţării revenea statului şi era distribuită în mod egal, accesul la servicii era gratuit sau condiţionat de puţine bariere financiare, serviciile medicale erau cuprinzătoare, reţeaua de servicii era integrată din punct de vedere structural, resursele de bază ale acestui sistem de sănătate integrat erau asigurate de existenţa unei infrastructuri extensive.

Ultimele două decenii de comunism şi funcţionare în condiţiile economiei centralizate au marcat deteriorarea infrastructurii, prin subfinanţare, subdotare cu aparatură şi tehnologie performantă, ajungând la condiţionarea accesului spre servicii de îngrijire medicală, universale în discurs, în fapt de plăţi informale. Astfel, în ciuda caracterului universal şi al gradului mare de cuprindere a populaţiei în sistemul de asistenţă medicală, indicatorii stării de sănătate din ţările foste comuniste au devenit inferiori celor din statele occidentale, cu mult înainte de momentul care a marcat tranziţia spre o economie de piaţă. Sigur, cauzele ţin deopotrivă de deficienţele sistemului medical, dar şi de factori cum sunt alimentaţia, stilul de viaţă, poluarea mediului.

Unul dintre autorii de referinţă în materie de politică de sănătate este M. Roemer, care a rezumat ***caracteristicile comune ale politicilor de sănătate din fostele ţări comuniste*** (1993) astfel:

1. serviciile de sănătate de aproape toate tipurile erau un drept social al fiecăruia, fără nicio cheltuială sau cu foarte mici cheltuieli personale;
2. asigurarea serviciilor de sănătate era responsabilitatea guvernului la diferite nivele ale acestuia;
3. distribuirea serviciilor preventive şi curative era în mod esenţial integrată, accentul fiind pus pe prevenire;
4. resursele şi serviciile de sănătate erau planificate central ca parte a planului general al întregii ordini economice şi sociale;
5. deciziile finale cu privire la caracteristicile majore ale sistemului naţional de îngrijire a sănătăţii erau luate de autorităţile centrale politice şi de sănătate, iar grupurile locale de cetăţeni nu aveau posibilitatea de a contribui la formarea politicilor de sănătate, deşi acest drept al cetăţenilor era promovat prin discursul politic al perioadei respective;
6. câtă vreme resursele erau limitate, priorităţile în sistemul de sănătate erau îndreptate în special către necesităţile muncitorilor din industrie şi ale copiilor;
7. toate părţile componente ale sistemului de sănătate erau dirijate şi integrate de o autoritate centrală majoră, reprezentată de Ministerul Sănătăţii şi subdiviziunile sale;
8. practica medicală privată şi activităţile conexe erau prohibite şi constituiau subiectul unei reglementări stricte;
9. întreaga activitate în domeniul sanitar se considera că funcţionează pe principii ştiinţifice (dar bazate pe ideologia socialistă, care s-a dovedit a fi utopie şi nu ştiinţă, după părerea noastră), practicile considerate neştiinţifice sau religioase, mistice, nefiind teoretic permise.

Analiza unui domeniu al politicilor sociale dintr-un context naţional dat impune obligatoriu şi identificarea slăbiciunilor acestuia. În materie de politici de sănătate, unul dintre ***punctele slabe comune*** ocrotirii medicale din statele fostului bloc comunist este reprezentat de nemulţumirile actorilor sociali principali (cetăţeni, personal sanitar, manageri ai serviciilor de sănătate), generate pentru fiecare categorie de cauze specifice, respectiv de expectanţe diferite (Zarkovic, G., Mielck, A., Berkmann, M., 1994).

Nemulţumirile cetăţenilor sunt justificate în special de calitatea şi accesul la servicii de îngrijire de sănătate şi medicamente inadecvate, sistemul nefuncţional şi puţin performant, existenţa şi funcţionarea pieţelor subterane în sectorul sănătăţii (plăţi necontabilizate, „pe sub masă"), lipsa libertăţii de a alege medicul şi o imposibilitate de influenţare a strategiilor în materie de politică de sănătate (Deacon, B., 1993). De altfel, cetăţeanul era obiect şi nu participant activ la politica socială, indiferent de domeniul reglementat.

Nemulţumirile personalului sanitar erau derivate din existenţa unor salarii sub media pe economie, lipsa libertăţii medicilor de a fi aleşi de către pacienţi şi a unei remuneraţii aparent calculate în funcţie de performanţă (Zarcovic, G., Enăchescu, D., 1998). Consecinţa acestui ultim aspect, pe termen lung a fost lipsa motivaţiei şi a competiţiei în rândul personalului medical care să stimuleze creşterea calităţii serviciilor prestate populaţiei. Statusul social modest al personalului medical, un alt factor demotivator al performanţei, şi puterea redusă a medicilor în influenţarea unei politici de sănătate adecvate nevoilor reale ale sectorului medical şi populaţiei, datorită centralizării deciziilor la nivelul aparatului de partid, au contribuit de asemenea la creşterea nemulţumirilor obiective ale cadrelor medicale.

În ceea ce priveşte sursele *nemulţumirii managerilor serviciilor de sănătate* sunt identificate subfinanţarea cronică a facilităţilor de sănătate, tehnologie şi echipament medical de calitate inferioară, buget de întreţinere insuficient, lipsa independenţei în funcţionarea instituţiilor de sănătate şi absenţa libertăţii în stabilirea tarifelor, în contractări, investiţii, în reglementarea relaţiilor de muncă etc.

Determinanţii relevanţi ai acestor deficienţelor sistemelor de sănătate ţin de contextul ideologic al politicilor sociale din ţările Europei Centrale şi de Est, context dominat de logica paternalismului statal în economie şi social. Consecinţele acestui paternalism a avut implicaţii directe nu numai asupra cadrului organizatoric şi funcţional legal al sistemului de securitate socială ci şi asupra calităţii vieţii cetăţenilor.

Sunt consideraţi responsabili de diminuarea calităţii serviciilor de sănătate prestate populaţiei o multitudine de factori de ordin politic şi ideologic, financiar, structural, de natură organizatorică şi managerială, şi nu în ultimul rând de natură informaţională (Fox, D.M., 2004, p. 523-533, Sundin, J., Willner, S., 2004, p. 136-137, Vlădescu, C., 1999, Zarcovic, G., Enăchescu, D., 1998). Factorii enumeraţi sunt în acelaşi timp alte slăbiciuni ale sistemelor de sănătate central şi est-europene.

Dintre factorii ideologici şi politici se poate menţiona datoria statului de-a oferi şi garanta cetăţenilor îngrijiri de sănătate libere şi care să acopere întreaga cerere. De altfel, acest aspect este o caracteristică a bunăstării sociale de tip social-democrat sau instituţional-redistributivă, în care politica socială este acordată în baza nevoii şi are ca trăsătură dominantă universalismul. Sistemul legal nu are legătură cu administrarea şi nici cu protecţia drepturilor de sănătate individuală şi socială a cetăţenilor.

Statul posedă, finanţează şi administrează facilităţile de sănătate, fiind deci un stat puternic-intervenţionist sau patron principal al protecţiei sociale acordate cetăţenilor (Therbom, G., 1987, p. 237-254). Însă în absenţa unei economii de piaţă, statul socialist, fiind patron principal şi al economicului şi al socialului, a condus la scăderea valorii sau chiar la absenţa competiţiei şi iniţiativei private, proprietatea privată şi forţele de piaţă nefiind luate în considerare în managementul serviciilor de sănătate. Prin urmare, lipsa rivalităţii

Scanned with OKEN Scanner

şi a excludibilităţii, care caracterizează economia de piaţă şi o bunăstarea socială fundamentată pe dezvoltare economică reală, sunt absente în fostele ţări comuniste.

În ceea ce priveşte *factorii financiari* amintim lipsa finanţării ofertei libere de servicii medicale care să răspundă nevoii şi să stimuleze cererea pentru îngrijiri de sănătate. Subfinanţarea cronică a sistemului de sănătate nu a permis achiziţionarea de tehnologii şi echipamente noi, care ar fi crescut calitatea actului medical, şi ar fi favorizat motivaţia personalului sanitar pentru oferirea de servicii de calitate. Slaba calitate a serviciilor medicale prestate alimentează cererea de servicii de sănătate calitativ superioare dar furnizate prin piaţa subterană a asistenţei medicale. Lipsa finanţelor şi finanţarea pe baza unor norme şi standarde elaborate şi planificate centralizat nu permit introducerea programelor de sănătate pentru controlul bolilor netransmisibile, a bolilor şi accidentelor profesionale sau, prin modul de viaţă nesănătos, cauzează probleme şi deficienţe ale stării de sănătate individuale şi sociale (Enăchescu, D., Vlădescu, C., 1997, p. 147-154).

Factorii structurali care pot fi reţinuţi ca fiind relevanţi pentru deteriorarea sistemelor de sănătate din fostele state comuniste sunt legaţi de furnizarea îngrijirilor primare de sănătate prin facilităţi distribuite pe vârstă, sex, ocupaţie, loc de viaţă sau tip de boală. Aceste facilităţi nu permiteau utilizarea medicilor generalişti în oferirea de servicii cuprinzătoare pentru toţi membrii comunităţii pentru o gamă cât mai diversificată din punct de vedere al nevoilor de sănătate ale populaţiei (externalităţi pozitive).

Calitatea scăzută a asistenţei primare a stării de sănătate a populaţiei a generat solicitarea nejustificată a sectorului medical de specialitate sau spitalicesc, reducând timpul acordat tratării afecţiunilor acute sau grave. Îngrijiri de sănătate superioare erau acordate elitelor privilegiate (clasa politică sau aparatul de partid şi de stat), iar acest aspect nici pe de parte nu garantează egalitarismul promovat prin discursul ideologic, ci limitează echitatea în acordarea serviciilor (Fox, D. M., 2004, p. 527).

Separarea dintre facilităţile asistenţei primare şi policlinici/spitale de specialitate nu oferă medicilor posibilitatea de a-şi îndeplini atribuţiile profesionale în condiţii tehnice egale.

Analiştii aduc în atenţie dintre *factorii de natură organizatorică şi managerială* următorii: cetăţenii arondaţi unor anumite facilităţi de asistenţă medicală nu sunt liberi să-şi aleagă instituţiile sau serviciile medicale şi nici medicii, iar medicii nu au libertatea de a fi aleşi şi plătiţi de pacienţi, exceptând situaţiile ilegale (pe o piaţă subterană). Lipsa standardelor şi a „ghidurilor de practică medicală" (Zarcovic, G., Enăchescu, D., 1998) pentru asistenţa stării de sănătate şi acreditarea furnizorilor de servicii de sănătate, nu a permis şi nici nu a stimulat iniţiative pentru evaluarea şi îmbunătăţirea calităţii activităţilor medicale.

Din factorii anteriori derivă următoarele aspecte de ordin managerial: macro-managementul economic şi social inerent stilului comunist al guvernelor din aceste ţări, paternalismul sau monopolul statului în luarea deciziilor, aprovizionarea planificată cu medicamente şi materiale destinate asistenţei medicale, existenţa unor norme şi standarde ca instrumente ale planificării şi aprovizionării facilităţilor de sănătate, absenţa unei planificări şi finanţări a sistemului în funcţie de analiza stării de sănătate. Medicii sunt angajaţii guvernului şi sunt plătiţi cu salarii sub media celor din industrie.

Lipsa informaţiei asupra costurilor resurselor de sănătate, al productivităţii muncii, al impactului economic şi social al bolilor, incapacităţii de muncă şi deceselor evitabile (externalităţi negative), la care se adaugă lipsa evaluării funcţionalităţii instituţiilor existente şi a calităţii serviciilor prestate în termeni de cost-eficienţă-calitate, nu permit un management adecvat al sistemelor de îngrijire a sănătăţii şi sunt doar câţiva *factori* din categoria celor *informaţionali*. „Modalitatea cea mai sigură de a anticipa viitorul este înţelegerea prezentului" (Naisbitt, J., 1984, p. 24), iar Alvin Toffler relevă importanţa informării pentru stăpânirea situaţiilor problematice (Toffler, A., 1996). Ori perioadele de schimbări sociale şi economice rapide, pe lângă costurile pe care le incumbă, reclamă şi nevoia acută de informare pertinentă.

DISCUŢII

Sintetizând cele menţionate anterior, experienţa statelor din centrul şi estul Europei a demonstrat şi în domeniul ocrotirii sănătăţii că bazarea aproape exclusivă pe monopolul statului în condiţiile unei economii centralizate şi planificate, scade calitatea şi eficienţa serviciilor prestate populaţiei, respectiv calitatea asistenţei medicale pe termen lung.

Datele pledează pentru necesitatea remedierii stării de sănătate datorată imperfecţiunilor regimului comunist şi închiderea „golurilor" din sectorul sănătăţii, fără însă ca decidenţii politici să neglijeze faptul că cetăţenii erau mai degrabă receptori pasivi ai serviciilor de sănătate decât participanţi activi ai îmbunătăţirii stilului de viaţă şi mediul înconjurător (logica paternalismului statal, caracteristică socialismului, excludea de altfel posibilitatea cetăţeanului de a fi un actor social real). Condiţionat de statutul de angajat, sistemul sanitar nu compensează deteriorarea stării de sănătate a populaţiei din aceste ţări şi nici nu este capabil să asigure un nivel de trai decent.

Cele două categorii de probleme majore cu care s-au confruntat în perioada de tranziţie statele Europei Centrale şi de Est în domeniul ocrotirii medicale au fost starea de sănătate precară şi serviciile de îngrijire medicală precare din punct de vedere calitativ.

Aceste slăbiciuni sunt evidente şi probate statistic în toate ţările acestei regiuni. (Tabelul I) *Decalajul dintre starea de sănătate* în ţările bazate pe o economie socialistă şi starea de sănătate a populaţiei în ţările bazate pe o economie de piaţă este mare, şi începând cu anii *1990–1991* a fost în continuă creştere, mai ales în rândul celor cu vârstă activă din punct de vedere economic.

Nu existau programe de educaţie pentru sănătate şi promovarea sănătăţii care să informeze cetăţenii de importanţa şi alternativele menţinerii stării de sănătate, de folosirea judicioasă a resurselor, iar personalul din sectorul de sănătate nu era stimulat să promoveze servicii de calitate.

Deoarece sistemul de sănătate era considerat un sector neproductiv faţă de sectoarele industriale, în primii ani ai comunismului nu i s-a acordat prioritate prin deciziile politice centralizate şi planificate. Acestui aspect i se suprapune şi circulaţia informaţională deficitară în urmărirea şi evaluarea trendului stării de sănătate şi lipsa de autoritate a deciziilor la nivel local, rezultat al incapacităţii de descentralizare. Rezultatul a fost concretizat în investiţii prost dirijate, specializare excesivă, pe o bază îngustă de finanţare şi stimulente total ineficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Comparea unor indicatori ai sistemelor de sănătate

(Europa Centrală şi de Sud *versus* ţările europene cu economie de piaţă)

Indicatori	Europa Centrală şi de Est[6]	Ţări bazate pe economie de piaţă[7]
Speranţa de viaţă la naştere (ani) - media	72	76
Riscul mortalităţii pe grupe de vârstă		
0- 4 ani	2,2	1,1
5- 14 ani	0,4	0,3
15-59 ani	19,7	10,7
60 - 75 ani	36,3	27,6
PNB/cap de locuitor, în USD, 1991	2850	19900
Cheltuieli de sănătate pe cap de locuitor, în USD	142	1860

CONCLUZII

În ceea ce priveşte precaritatea serviciilor de sănătate din perioada anterioară anului 1990, în special începând cu anii '70, se datorează unui complex de factori deja menţionaţi, motiv pentru care vom prezenta doar câteva dintre consecinţele lor.

Prioritatea regimului comunist o constituia sectorul industrial, iar ca rezultat, analiza fostelor planuri cincinale din ţările Europei Centrale şi de Est atestă că, pentru sectorul sănătăţii, deciziile politice la nivel central se fundamentau pe o informaţie redusă şi incoerentă în ceea ce priveşte trendul şi urmărirea stării de sănătate, motiv pentru care investiţiile erau prost dirijate, inadecvate nevoilor între diferitele părţi ale sistemului.

Specializarea excesivă în detrimentul asistenţei primare şi a sănătăţii publice, o bază îngustă de finanţare şi stimulente total ineficiente sunt de asemenea prezente (Barr, N., 1995). Investiţiile ineficiente au condus la construirea unor spitale mamut neadecvate crizei acute cu care se confrunta sistemul de sănătate, în paralel sectorul particular fiind total neglijat. Diferitele componente ale sistemului de servicii de sănătate nu erau integrate funcţional, standardele în ceea ce priveşte calitatea serviciilor era stabilită după norme statistice, de cele mai multe ori arbitrare, ceea ce a generat dezechilibre, zonele obligatorii arondate erau nepopulare printre pacienţi, care adesea recurgeau la sistemul bacşişului, pentru a nu sta la rând sau pentru a primi servicii pe care le doreau şi le considerau de calitate. Serviciile de sănătate erau exclusiv finanţate din impozitele generale, însă asistenţa gratuită era mascată prin „plăţile pe sub masă" (Enăchescu, D., Vlădescu, C., 1997).

Autor corespondenţă
Dr. Vladimir BACÂREA
bacarea@yahoo.com
Str. Gh. Marinescu 66/18, Tg. Mureş, România

BIBLIOGRAFIE

1. Barr, N. (1995), *Pieţele forţei de muncă şi politica socială în Europa de Est şi Centrală, Tranziţia şi dincolo de aceasta*, vol. II, Oxford University Press, Londra.
2. Deacon, B., (1993), *Development in East European Social Policy,* Rouledge, London and New York.
3. Enăchescu, D., Vlădescu, C. (1997), Politica sociala în domeniul sănătăţii, în: Politici sociale. *România în context European*, Zamfir, E., Zamfir, C. (coord.), Editura Alternative, Bucureşti.
4. Feachem, R. (1994), Health Decline in Eastern Europe, în: *Nature*, N.167.
5. Fox, D. M. (2004), *The Politics and Policy of Population Health: A Comparative perspective, în European Health and Social Welfare Policies*, Abreu, Laurinda (Ed.), Compostela Group of Universities and PhoenixTN, European Network on Health and Social Welfare Policies, p. 525-533.
6. Naisbitt, L. (1989), Megatendinţe. *Zece noi direcţii care ne schimbă viaţa*, Editura Politică, Bucureşti.
7. Precker, A. (1990), *Preparing the Polish Health Sector for the Introduction of a Mixted Market Economy: Reorienting, Rehabilitating, Refinancing*, World Bank, Central and Eastern European Country Department, Washington D. C.
8. Roemer, M. I. (1993), *National Health System of the World*, University Press, New York, Oxford.
9. Sigerist, H. E. (1947), *Medicine and Health Care in the Soviet Union*, Ciradell Press, New York.
10. Sundin, J., Willner, S. (2004), *Health and Social Transition: The Need for Comparative and Multidisciplinary Knowledge, în European Health and Social Welfare Policies*, Abreu, Laurinda (Ed), Compostela Group of Universities and PhoenixTN, European Network on Health and Social Welfare Policies, p. 136-169.
11. Therbom, G. (1987), Welfare State and Capitalist Market, *Acta Sociologica*, 30 (3/4).
12. Toffler, A., (1996), *Al treilea val*, Editura Z, Bucureşti.
13. Vlădescu, C. (1999), *Politica de reformă a sistemului de sănătate din România*, Editura INFOMedica, Bucureşti.
14. Zarkovic, G., Enăchescu, D. (1998), *Probleme privind politicile de sănătate în ţările Europei Centrale şi de Răsărit*, Editura INFOMedica, Bucureşti.
15. Zarkovic, G., Mielck, A., John, J., Beckmann, M. (1994), *Reform of Health Care Systems in Former Socialist Countries: Problems, Options, Scenarios*, GSF Forschungszentrum fur Zmwelt und Gesundheit, Oberschibheim.

Scanned with OKEN Scanner

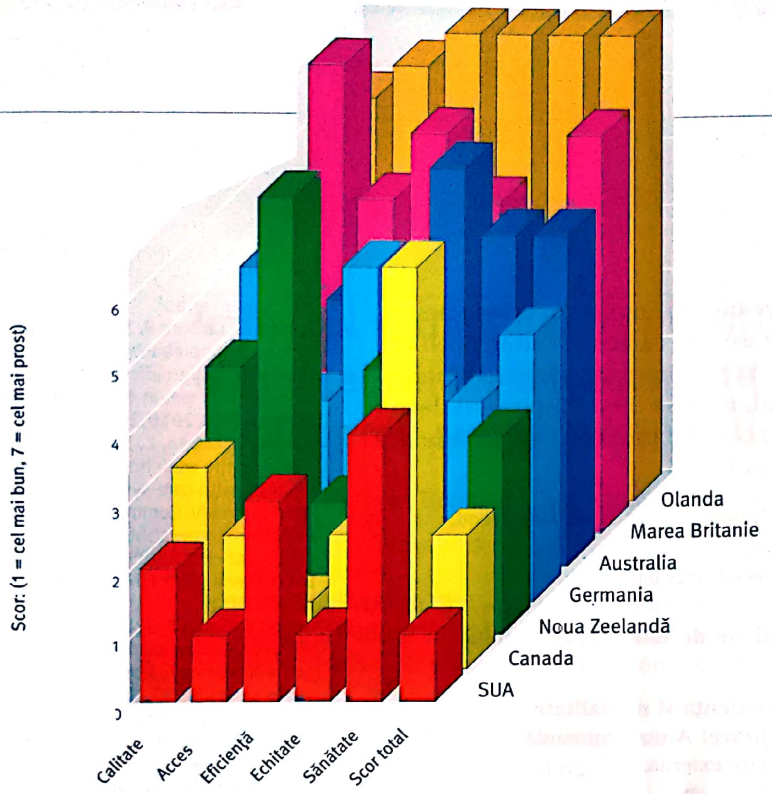


Fig. 2 | Punctajele acordate performanţelor pentru şapte ţări, 2010,[4] Fondul Commonwealth

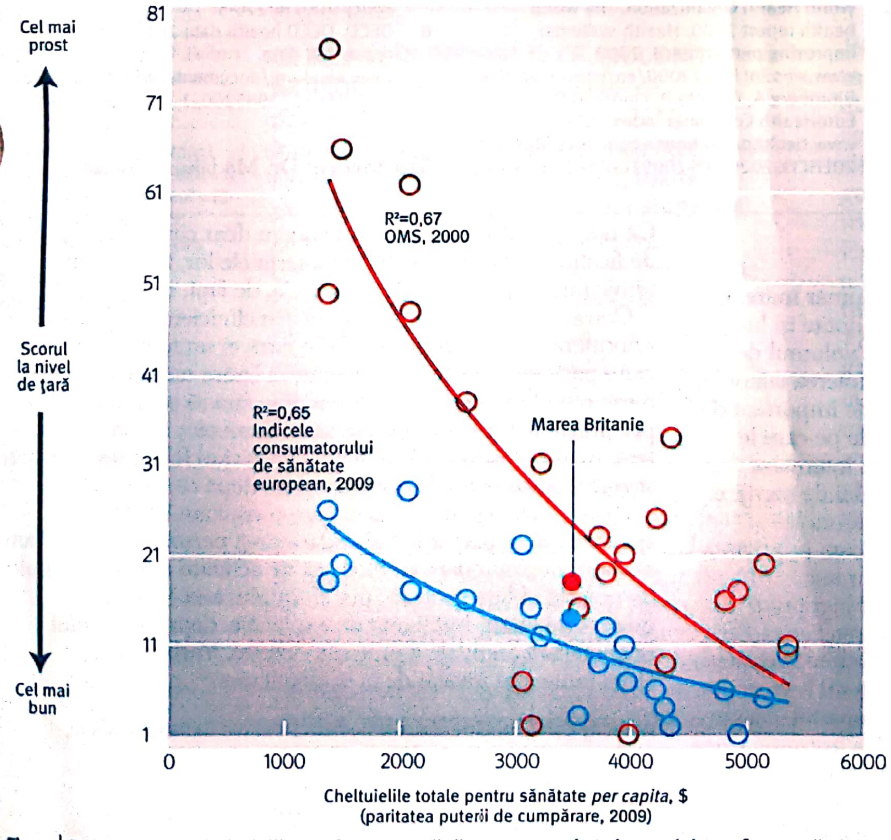


Fig. 3 | Relaţia dintre cheltuielile totale pentru sănătate *per capita*[a] şi scorul de performanţă al sistemului sanitar (detalii pe internet)

rezultatele acestora. Oare a rezolvat altcineva problema dificilă cu care ne confruntăm – cheltuielile prea mari, îngrijirea deficitară a pacienţilor, lipsa impactului asupra sănătăţii, raportul cost/eficienţă necorespunzător?

În încercarea de a răspunde la întrebarea comparativă există, însă, un nucleu de probleme comune: performanţele dintr-un sistem de sănătate sunt multidimensionale; poate că, în fond, este vorba despre sănătate, însă nu putem ignora eficienţa, acceptabilitatea şi disponibilitatea resurselor necesare...[5] OMS şi EuroHealth Consumer Index admit aceste aspecte (aidoma altor sondaje comparative similare) şi pun la punct "dimensiuni" ale performanţei populate cu tot felul de statistici (şase aspecte evaluate şi 38 de statistici în cazul sondajului EuroHealth[2]).

Inevitabil, o astfel de abordare presupune faptul că unele ţări vor obţine punctaje mai bune la evaluarea anumitor aspect, şi mai slabe, la altele; în evaluarea OMS din 2000, Marea Britanie s-a situat pe locul doi în clasamentul distribuţiei serviciilor de sănătate la nivel populaţional, însă la capitolul capacitate de reacţie a pacienţilor s-a clasat pe poziţia 26. Rezumarea tuturor acestor date în cadrul unui număr sau punctaj unic necesită analiza fiecărei evaluări în parte – este puţin probabil ca diferitele variabile evaluate să aibă o pondere egală în rezultatul final. Însă cum alegem ce valori folosim? Pe cele ale publicului? Sau pe cele ale factorilor de decizie?[6] Şi cum am putea integra metodele diferite de evaluare ale populaţiilor din diverse state?

Chiar dacă acestor întrebări li se va răspunde, se naşte imediat o alta: de ce este Franţa pe locul întâi (sau este pe locul şapte?), iar Marea Britanie pe locul 18 (ori 14 sau 2). Deşi nu putem avea aşteptări prea mari de la un model atât de simplist, este interesant de remarcat cât de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

puternică este legătura dintre locul unde este evaluată o țară (fie de către OMS, fie de către EuroHealth Consumer) și sumele pe care le cheltuiește *per capita* în sectorul de sănătate: fără a susține o relație de cauzalitate, se pare totuși că, pe măsură ce cresc cheltuielile, punctajul obținut este tot mai bun (fig. 3). Desigur, dacă în toate țările s-ar cheltui mai mult, clasamentul ar putea rămâne neschimbat; chiar dacă în toate s-ar obține performanțe mai mari, e posibil ca poziția din clasament să se mențină aceeași.

Cu atât mai puțin pot fi emise ipoteze cu privire la aparenta corelație pozitivă dintre sistemul OMS de clasificare a sistemelor de sănătate și cotarea echipelor internaționale de fotbal în clasamentul FIFA; în 2000, ambele plasau Franța pe primul loc.[7]

Dată fiind importanța întrebărilor privitoare la strategii, poate că afirmația cea mai blândă care se poate face în legătură cu multe dintre exercițiile de comparare a sistemelor sanitare este că acestea atrag imediat atenția și generează dezbateri, nereușind, însă, să ofere răspunsuri decisive, ceea ce provoacă un sentiment de frustrare.

John Appleby economist șef, Kingţs Fund, London, UK
j.appleby@kingsfund.org.uk

Conflicte de interese: Niciunul de declarat.

Proveniență și modalitate de recenzare: Articol comandat, cu evaluare externă.

WHICH IS THE BEST HEALTH SYSTEM IN THE WORLD?

Citați articolul ca: *BMJ* 2011;343:d6267

1 World Health Organization. The world health report 2000. Health systems: improving performance. 2000. www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf.
2 Björnberg A, Garrofé B, Lindblad S. EuroHealth Consumer Index 2009. www.healthpowerhouse.com/files/Report%20EHCI%202009%20091005%20final%20with%20cover.pdf.
3 Schoen C, Osborn R, Squires D, Doty MM, Pierson R, Applebaum S. How health insurance design affects access to care and costs, by income, in eleven countries. *Health Affairs* 2010;29:2323-34.
4 Davies K, Schoen, C, Stremikis K. Mirror, mirror on the wall: how the performance of the US health care system compares internationally. Commonwealth Fund, 2010. www.commonwealthfund.org/~/media/Files/Publications/Fund%20Report/2010/Jun/1400_Davis_Mirror_Mirror_on_the_wall_2010.pdf.
5 Jacobs R, Smith P, Goddard M. Measuring performance: an examination of composite performance indicators. CHE technical paper series No 29. 2004. www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/technicalpapers/CHE%20Technical%20Paper%2029.pdf.
6 Smith P. Developing composite indicators for assessing health system efficiency. In: Smith PC, ed. Measuring up: improving the performance of health systems in OECD countries. OECD, 2002.
7 Appleby J, Street A. Health system goals... life, death and football. *J Health Serv Res Policy* 2001;6:220-5.
8 OECD. OECD health data 2011: frequently requested data. www.oecd.org/document/16/0,3343,en_2649_34631_2085200_1_1_1_1,00.html.

Traducere: Dr. Mădălina Geantă

La patul bolnavului

Deși sunt obișnuit ca studenții să participe în număr mare la orele mele, m-a surprins deunăzi cât de multe notițe își lua una dintre cursante. Îmi venea greu să cred că volumul de cunoștințe transmise de mine putea genera umplerea atâtor coli A4. Când am întrebat-o ce i se părea așa de important de notat, mi-a spus că așternea pe hârtie întrebările pe care le puneam și răspunsurile primite. Începuseră s-o intereseze consultațiile medicale după absolvirea modulului de îngrijire primară și constatase că mulți dintre doctorii cărora le observase maniera de lucru aveau carențe serioase în privința abilităților legate de abordarea pacientului examinat.

Rolul consultației este incontestabil în cadrul îngrijirilor medicale primare, nu, însă, și la nivelul celor spitalicești. Perioada de pregătire a doctorilor generaliști presupune supravegherea și discutarea consultațiilor acordate la patul bolnavului, dar nici eu, nici colegii mei, nici, spre rușinea noastră, cei pe care-i formăm, nu au avut parte de o asemenea instruire. Ceea ce s-ar traduce, oare, prin faptul că n-avem nevoie de informațiile oferite de pacienți, din moment ce ne stau la dispoziție atâtea teste care ne pot da răspunsurile așteptate? Că nu ne dorim să stăm de vorbă cu ei ca nu cumva să iasă la lumină și alte probleme pe care n-am ști cum să le gestionăm? Că noi, specialiștii, trebuie să deținem doar cunoștințe legate de ficatul, plămânii, rinichii ori intestinele lor, fără să știm nimic despre persoana fiecăruia? Că, de fapt, nu ne pasă?

Consultația este, pentru majoritatea clinicienilor, cel mai important instrument medical. Pe baza ei suntem judecați de către pacienți. Este de neconceput să lăsăm un doctor să efectueze o endoscopie sau o colposcopie fără să știm nimic despre pregătirea ori competența sa în domeniu; în schimb, suntem lăsați să examinăm bolnavii fără niciun fel de supervizare, singura indicație fiind "discutați cazul după ce terminați."

Poate că analiza modului în care consultăm bolnavii spitalizați ni se pare a fi o abordare prea personală și preferăm să trăim în continuare cu iluzia că ne achităm așa cum trebuie de această obligație ori că, pur și simplu, asta e maniera noastră de lucru. Indiferent de explicație, depreciem rolul unei abilități esențiale a profesiei noastre. Vorba ceea, "Mai multe am învățat de la studenții mei."

Anthony Cohn, medic specialist pediatru, Watford General Hospital, Watford, **anthony.cohn@whht.nhs.uk**

Bedside manner

Se va cita ca: *BMJ* 2011;343:d4292

Traducere: Roxana Tudor

Scanned with OKEN Scanner

Impactul variantelor de genotipuri CYP2C19 asupra eficienţei clinice a tratamentului antiplachetar cu clopidogrel: sinteză sistematică şi metaanaliză

Tim Bauer,[1] Heleen J Bouman,[2,3] Jochem E van Werkum,[2,3] Neville F Ford,[4,5] Jurriën M ten Berg,[3] Dirk Taubert

EDITORIAL de Holmes

[1]Department of Pharmacology, University Hospital of Cologne, D-50931 Cologne, Germany
[2]Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), University Maastricht, Maastricht, Netherlands
[3]Department of Cardiology, St Antonius Hospital Nieuwegein, Nieuwegein, Netherlands
[4]UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA
[5]Woodfield Clinical Consulting LLC, Green Valley, AZ, USA

Corespondenţa la: D Taubert **dirk.taubert@medizin.uni-koeln.de**

Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis

Citaţi articolul ca: *BMJ* 2011;343:d4588 doi:10.1136/bmj.d4588

ÎNTREBAREA STUDIULUI: Variantele genotipului citocromului P450 (CYP) 2C19 influenţează eficienţa clinică a clopidogrelului la pacienţii cu boală arterială coronariană?

RĂSPUNSUL PE SCURT: Dovezile acumulate din studiile de asociere genetică nu susţin un impact substanţial sau concludent al polimorfismelor genei CYP2C19 asupra incidenţei evenimentelor cardiovasculare adverse majore sau asupra trombozei de stent, la bolnavii care iau clopidogrel.

CE SE ŞTIE ÎN PREZENT ŞI CE ADUCE NOU ARTICOLUL DE FAŢĂ: S-a sugerat că polimorfismele genetice ale CYP2C19 au o influenţă primordială asupra eficienţei clopidogrelului, ceea ce implică, foarte probabil, utilitatea tratamentului ghidat de genotip. Cu toate acestea, valoarea condensată a variabilelor de risc din studiile publicate arată că apariţia unor evenimente cardiovasculare în cazul bolnavilor care utilizează clopidogrel fie nu este influenţată deloc de genotipul CYP2C19, fie efectele acestuia sunt substanţiale.

Criteriile de selecţie a studiilor

Am folosit ca surse de documentare Medline, Embase, Cochrane Library, bazele de date de pe internet şi bibliografia jurnalelor de profil, fără nicio restricţie de limbă. Am găsit toate rapoartele originale ce evaluau, pe o perioadă de urmărire de cel puţin o lună, cuantumul evenimentelor cardiovasculare corelate cu statutul de purtător al alelelor CYP2C19 care şi-au pierdut (minimum *2) sau şi-au câştigat funcţionalitatea (*17), în rândul femeilor şi bărbaţilor de orice etnie, trataţi cu clopidogrel, care avuseseră fie un episod clinic de angină pectorală stabilă, fie sindrom coronarian acut.

Rezultatele principale

Principalele variabile urmărite au fost evenimentele adverse majore cardiovasculare sau trombozele de stent fatale ori non-fatale.

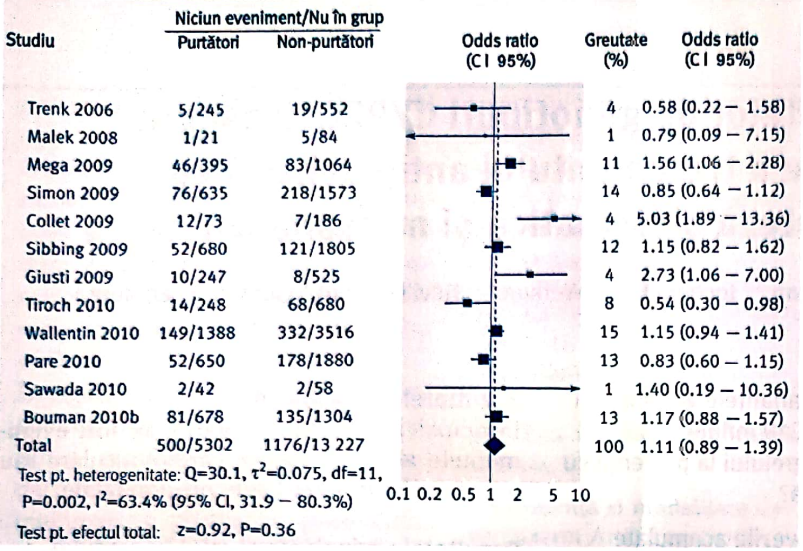
Rezultatele principale şi rolul hazardului

Din 4 203 rapoarte, 15 studii au întrunit criteriile de includere. Expunerea sumară a riscului relativ (odds ratio, OR) al efectelor aleatorii pentru tromboza de stent, la purtătorii alelelor CYP2C19 care au cel puţin o pierdere a funcţionalităţii acestora, *versus* non-purtători din nouă studii cu un total de 19 328 de participanţi, a fost 1,77 (interval de încredere 95% 1,31-2,40; P<0,001). O valoare atât de semnificativă a respectivului risc relativ a generat, însă, interpretări foarte diferite de la un studiu la altul (erori sistematice generate de dimensiunea mică a studiilor şi o mare diversitate a reproducerii rezultatelor). Expunerea sumară a OR al efectelor aleatorii a fost 1,11 (0,89-1,39; P=0,36), pentru evenimentele cardiovasculare adverse majore, din 12 studii cu 18 529 de participanţi, şi 0,99 (0,60-1,62; P=0,96), pentru tromboza de stent, la purtătorii de alele CYP2C19*17 cu cel puţin una funcţională, *versus* non-purtători, din trei studii cu 4 434 de participanţi; OR corespunzător evenimentelor cardiovaculare adverse majore din cinci studii cu 9 128 de participanţi a fost 0,93 (0,75-1,14; P=0,48).

Erori sistematice, factori de confuzie şi alte motive ce îndeamnă la prudenţă

Metaanalizele noastre au fost limitate de datele publicate. Am exclus studiile care au prezentat rezultate bazate pe date clinice surogat (revascularizaţie, spitalizare) sau care existau doar sub formă de rezumat. Toate metaanalizele au fost afectate de riscul erorilor sistematice de la nivelul fiecărui studiu în parte, dar şi al celor acumulate *per* total, şi s-a considerat că dovezile epidemiologice furnizate

ASOCIEREA DINTRE PIERDEREA FUNCȚIEI POLIMORFISMULUI CYP2C19 ȘI EVENIMENTELE ADVERSE MAJORE CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU BOALĂ CORONARIANĂ ARTERIALĂ TRATATĂ CU CLOPIDOGREL



de ele au avut un grad scăzut. Asocierile nu au fost verificate pentru posibile interacțiuni între pierderea și câștigarea funcționalității polimorfismelor CYP2C19, presupunând riscul unei supraestimări sistemice a dimensiunii efectului unicului locus.

Finanțarea studiului/posibile conflicte de interese
Cercetarea de față nu a beneficiat de niciun fel de bursă de la vreo agenție finanțatoare din sectorul public, comercial sau din cel al societăților non-profit. JWvW și JMtB au fost plătiți în calitate de speaker și au fost consultanți pentru companii ce activau în domeniul terapiei antiplachetare (pentru detalii, vedeți varianta completă pe bmj.com).

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

Efectul tratamentului intensiv de scădere a glucozei asupra mortalității generale, a deceselor de cauză cardiovasculară și asupra evenimentelor microvasculare în diabetul de tip 2: metaanaliză a trialurilor randomizate, controlate

Rémy Boussageon,[1] Theodora Bejan-Angoulvant,[2,3,4] Mitra Saadatian-Elahi,[2] Sandrine Lafont,[1] Claire Bergeonneau,[1,3] Behrouz Kassaï,[2,3,4,5] Sylvie Erpeldinger,[1] James M Wright,[6] François Gueyffier,[2,3,4,5] Catherine Cornu[2,3,4,5]

EDITORIAL de Preiss și Ray

[1]Department of General Medicine, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
[2]Department of Clinical Pharmacology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
[3]UMR 5558, CNRS, Villeurbanne, France
[4]Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
[5]Clinical Investigation Centre, Louis Pradel Hospital, Bron, France
[6]Departments of Anaesthesiology, Pharmacology, and Therapeutics and Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

ÎNTREBAREA STUDIULUI: Care sunt beneficiile tratamentului intensiv de scădere a glicemiei asupra mortalității generale și a deceselor de cauză cardiovasculară, la pacienții cu diabet de tip 2?

RĂSPUNSUL PE SCURT: Prezenta analiză a arătat că beneficiile terapiei hipoglicemiante intensive asupra mortalității generale și a deceselor de cauză cardiovasculară sunt limitate.

CE SE ȘTIE ÎN PREZENT ȘI CE ADUCE NOU ARTICOLUL DE FAȚĂ: Tratamentul intensiv de scădere a glicemiei este instituit în cazul bolnavilor cu diabet de tip 2 pentru a preveni atât complicațiile cardiovasculare pe termen lung cât și alterarea funcției renale și a vederii. Este necesar ca administrarea lui să fie făcută cu precauție, iar titrarea dozelor trebuie limitată.

Criteriile de selecție ale studiilor
Au fost selectate trialuri randomizate, controlate care au evaluat efectul medicației hipoglicemiante intensive (cu administrare orală sau insulină) *versus* un tratament standard, unul mai puțin intensiv ori placebo (terapia intensivă poate fi definită în funcție fie de valoarea țintă a hemoglobinei glicozilate (HbA_1c), fie de creșterea dozelor); studii care au prezentat rezultate relevante din punct de vedere clinic; participanți adulți (≥ 18 ani) cu diabet de tip 2.

Variabilele prinicpale
Principalele variabile măsurate au fost mortalitatea generală și decesele de cauză cardiovasculară.

Rezultatele principale și rolul întâmplării
Tratamentul intensiv nu afectează semnificativ nici mortalitatea generală (rată de risc 1,04,

Scanned with OKEN Scanner

Corespondența la: C Cornu, Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Louis Pradel, 48, Avenue du Doyen Lépine, 69500-Bron, France
catherine.cornu@chu-lyon.fr

Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials

Citați articolul ca:
BMJ 2011;343:d4169
doi:10.1136/bmj.d4169

EFECTUL TRATAMENTULUI INTENSIV DE SCĂDERE A GLICEMIEI ASUPRA RISCULUI DE MORTALITATE ȘI ASUPRA COMPLICAȚIILOR, LA ADULȚII CU DIABET DE TIP 2

Variabila măsurată	Riscul relativ (CI 95%)
Mortalitatea generală	1.04 (0.91 – 1.19)
Decesele de cauză cardiovasculară	1.11 (0.86 – 1.43)
Infarctul miocardic non-fatal	0.85 (0.74 – 0.96)
Microalbuminuria	0.90 (0.85 – 0.96)
Hipoglicemia severă	2.33 (1.62 – 3.36)

interval de încredere (CI) 99%; 0,91–1,19), nici decesele de cauză cardiovasculară (1,11, 0,86–1,43). Heterogenitatea manifestată de la un studiu la altul a fost semnificativă pentru mortalitatea de toate cauzele (P=0,09, γ^2=0,01, I2=42%) și pentru decesele de cauză cardiovasculară (P=0,006, γ^2=0,04, I2=61%). De-a lungul unei perioade de tratament de cinci ani trebuie tratați între 117 și 150 de bolnavi, pentru a evita complicațiile unui infarct miocardic, și între 32 și 142, pentru a evita un episod de microalbuminurie, în timp ce un episod de hipoglicemie severă apare la fiecare 15-52 de pacienți. Când au fost avute în vedere doar studiile de înaltă calitate, rezultatele au arătat că tratamentul intensiv nu oferă niciun beneficiu, iar riscul de hipoglicemie s-a dublat.

Erori sistematice, factori de confuzie și alte motive ce îndeamnă la prudență

Raportul risc/beneficiu al terapiei hipoglicemiante intensive în prevenirea evenimentelor macrovasculare și microvasculare rămâne incert. Efectele nocive ale hipoglicemiei severe ar putea contrabalansa potențialul beneficiu al tratamentului.

Finanțarea studiului/potențiale conflicte de interese

Prezenta metaanaliză nu a fost finanțată din fonduri publice sau private. Autorii declară că nu există conflicte de interese.

Traducere: Dr. Gianina Luca

A învăța din greșeli

Anul trecut am avut privilegiul de-a fi beneficiarul unei burse de studiu de un an în cadrul Institute for Healthcare Improvement (IHI) din Boston, SUA. Într-una din zile m-a vizitat un vechi prieten și coleg, reputat reumatolog britanic. Tocmai venisem de la un curs organizat de IHI. Unul dintre vorbitori (care, coincidență, era tot reumatolog), fost director executiv al spitalului, comentase potențialul de creștere a siguranței și eficienței pe care îl avea standardizarea inițierii tratamentului cu metotrexat. Entuziasmat, i-am povestit și amicului meu ceea ce auzisem, așteptându-mă la o reacție aprobatoare.

"De ce-aș vrea să practic medicina după cartea de bucate?" mi-a răspuns el, iar din acel moment, seara și-a pierdut tot farmecul. Nu reușisem să transmit eficient conceptul. Oare unde greșisem? A doua zi m-am mai gândit la cele întâmplate și mi-am dat seama că omisesem unele elemente cheie – vorbitorul de la cursul IHI relatase cum fusese interpelat de către una dintre asistente, care îl întrebase: "De ce fiecare lucrează altfel decât celălalt? Asta ne îngreunează considerabil sarcinile."

"Cum adică?" o întrebase el.

"Toți șase inițiați altfel tratamentul cu metotrexat. Recepționerul trebuie să aibă lista lui, căci vă chemați pacienții la control la intervale diferite. Laboratorul are propria listă, cu frecvența și tipul de analize necesare, pentru că toți vreți diverse teste, la intervale variabile. Farmacistul are, pentru fiecare medic în parte, liste cu toate dozele inițiale și cu ritmul de titrare a dozajului. E tare complicat! Ca să nu greșim, verificăm mereu totul cu atâta atenție..."

"Nu mi-am dat seama că e așa de greu", a răspuns el. "O să pun în discuție problema la următoarea întâlnire de lucru".

La momentul respectiv, toți colegii și-au exprimat convingerea că acordau o bună îngrijire medicală, dar și surprinderea că modalitățile folosite variau atât de mult între ele. La următoarea ședință, asistenta a afirmat că toate schemele terapeutice utilizate în spital erau acceptabile din punct de vedere al dovezilor existente. În fine, doctorii au decis să încerce o singură schemă standard, luându-și totodată libertatea de a se abate oricând de la ea dacă circumstanțele clinice ar fi cerut-o.

După câteva săptămâni, asistenta a intrat în cabinetul medicului doar ca să-i spună "mulțumesc".

"Nu, eu îți mulțumesc", a răspuns el. "Datorită ție lucrez mult mai bine acum. E incomparabil mai ușor să scriu «schema standard de inițiere a metotrexatului» decât să completez toate formularele acelea. De ce n-om fi discutat toate astea mai demult?"

Implicarea clinicianului în îmbunătățirea calității propriei practici este o provocare. Eficiența unui asemenea demers are șanse să crească dacă sunt îndeplinite două condiții: schimbarea să fie dorită de doctori, nu să le fie impusă din exterior, și medicii să aibă libertatea de-a se abate de la standardele existente ori de câte ori au sentimentul că un atare gest ar fi în beneficiul pacientului. Identificarea cauzei variabilității joacă un rol esențial în reevaluarea periodică a standardelor.

Eșecul meu din acea seară, când n-am reușit să-l conving pe prietenul meu cât de salutară putea fi standardizarea, a fost unul din cele mai valoroase momente din perioada bursei – insuccesul este o excelentă oportunitate de-a învăța.

Tom Downes, medic specialist geriatru, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Marea Britanie, **Tom.Downes@sth.nhs.uk**

Learning from failure

Se va cita ca: *BMJ* 2011;343:d5152

Traducere: Dr. Mădălina Geantă

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Managementul adolescenţilor şi al adulţilor cu afecţiuni febrile în zonele cu resurse limitate

John A Crump,[1,2,3,4] Sandy Gove,[5] Christopher M Parry[6,7]

[1]Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, and Department of Pathology, Duke University, Durham, NC 27710, USA
[2]Duke Global Health Institute, Duke University, Durham, NC, USA
[3]Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzania
[4]Kilimanjaro Christian Medical College, Tumaini University, Moshi, Tanzania
[5]Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI), World Health Organization, Department of HIV/AIDS, Geneva, Switzerland
[6]Wellcome Trust Major Overseas Programme, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Bangkok, Thailand
[7]Angkor Hospital for Children, Siem Reap, Cambodia
Corespondenţa la:
J A Crump
John.crump@duke.edu

Management of adolescents and adults with febrile illness in resource limited areas

Citaţi articolul ca:
***BMJ* 2011;343:d4847**
doi: 10.1136/bmj.d4847

Febra este una dintre manifestările obişnuite prezentate de adolescenţii şi de adulţii care apelează la îngrijiri medicale în ţările slab dezvoltate, unde se înregistrează adesea o rată ridicată a mortalităţii şi o gamă largă de factori ce pot declanşa boli infecţioase şi neinfecţioase (tabelul 1).[1,2] Dacă la contextul descris adăugăm problemele generate de deficitul resurselor, reiese că ghidurile de management create pentru statele cu venituri mari nu pot fi uşor adaptate în cazul zonelor cu resurse limitate. De multe ori este dificilă stabilirea unui diagnostic doar pe baza anamnezei clinice şi a examenului fizic, deoarece există afecţiuni cu o simptomatologie similară. Problema diagnosticului poate fi îngreuiată de capacitatea limitată a laboratorului de a realiza anumite teste.[3] Uneori, serviciile de analize sunt restrictive sau nici măcar nu sunt disponibile, ori sunt prea scumpe pentru posibilităţile potenţialilor utilizatori; alteori e posibil să existe suspiciuni cu privire la calitatea rezultatelor şi să nu fi fost puse la punct teste diagnostice pentru unele infecţii cu specific local. Când evaluările clinice şi de laborator nu depistează cauza febrei, s-ar putea ca furnizorii de asistenţă medicală să instituie un tratament empiric în conformitate cu "sindromul" manifestărilor evidenţiate de examenul clinic, orientat, adesea, de ghidurile ce indică modalităţi terapeutice bazate pe sindroame. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a creat, pentru furnizorii de îngrijiri medicale primare şi pentru clinicienii din cadrul spitalelor districtuale din ţările cu venituri mici, diverşi algoritmi pentru managementul sugarilor şi al copiilor cu o gamă variată de sindroame clinice.[4,5] Pentru medicii de familie au fost publicate, în 2004, ghiduri similare pentru adolescenţi şi adulţi, care au fost reactualizate în 2009.[6] Este în curs de editare un manual OMS adresat clinicienilor din spitalele districtuale. Ideal ar fi ca ghidurile să fie validate, adaptate condiţiilor locale şi îmbunătăţite în funcţie de rezultatele zonale sau naţionale ale sondajelor de opinie ori ale studiilor santinelă realizate în spitale.

SURSE ŞI CRITERII DE SELECŢIE

Am căutat lucrările publicate între 1990 şi ianuarie 2011, folosind termenii MeSH "(ţări în curs de dezvoltare şi ghiduri) şi (febră, bacterii, bacteriemie, HIV, laboratoare spitaliceşti, malarie, tuberculoză)", prin utilizarea serviciului de documentare computerizat PubMed al National Library of Medicine. Am căutat sinteze sistematice în baza de date Cochrane. Am trecut în revistă articolele de interes şi am identificat surse de informare pe internet.

Analizăm managementul adolescenţilor şi al adulţilor cu afecţiuni febrile – pe care le definim ca antecedente de 48 de ore de febră, senzaţie de căldură sau temperatură axilară ≥37,5°C – în zonele cu venituri reduse. Concentrându-ne pe cauzele infecţioase, ne vom baza pe ghidurile internaţionale şi pe dovezile obţinute din sintezele sistematice, luând în calcul şi resursele actuale pe care le are la dispoziţie majoritatea clinicienilor.

Cum ar trebui să fie trataţi adulţii cu febră la nivelul asistenţei medicale primare?

Triajul rapid şi managementul urgenţelor

Ghidul OMS destinat tratamentului urgenţelor şi managementului bolilor adolescenţilor şi ale adulţilor (IMAI) recomandă evaluarea rapidă a pacientului şi identificarea unor eventuale semne de urgenţă.[6] Bolnavii cu obstrucţii ale căilor aeriene, cu cianoză centrală, insuficienţă respiratorie severă, insuficienţă

Scanned with OKEN Scanner

IDEI PRINCIPALE

- Când resursele sunt limitate, suprapunerea simptomatologiei bolilor febrile şi serviciile limitate de laborator fac dificil managementul pacienţilor febrili
- În prezent există ghiduri OMS pentru managementul adolescenţilor şi al adulţilor febrili din zonele cu deficit de resurse, destinate furnizorilor de asistenţă medicală primară, urmând să apară şi cele pentru spitalele districtuale
- Ghidurile actuale recomandă medicaţie antimalarie, în cazul pacienţilor cu rezultat pozitiv al testului diagnostic pentru malarie; terapie antibacteriană, pentru cei cu semne grave de boală sau cu infecţii bacteriene specifice; şi spitalizare, pentru bolnavii cu forme severe ale afecţiunii sau fără un diagnostic clar
- Ghidurile de management ar trebui validate, adaptate la nivel local şi îmbunătăţite pe baza fie a sondajelor naţionale ori a celor locale, fie a studiilor santinelă din spitale
- Testele diagnostice pentru malarie, tuberculoză şi HIV pot îmbunătăţi managementul prin excluderea unei boli specifice sau prin orientarea către un anumit diagnostic
- Trialurile clinice ale strategiilor de tratament empirice şi stimularea calităţii serviciilor de laborator ar putea contribui la elaborarea unor ghiduri de conduită terapeutică mai bune şi la ameliorarea evoluţiei stării de sănătate a pacienţilor

circulatorie (puls rapid ori slab, umplere capilară tardivă) necesită intervenţii prompte şi spitalizare. Temperatura datorată unei afecţiuni ce poate duce la deces este caracterizată prin asocierea cu următoarele manifestări: rigiditate a gâtului, slăbiciune extremă, imposibilitate a menţinerii unei anumite poziţii, letargie, inconştienţă, convulsii, durere abdominală severă, insuficienţă respiratorie. Pentru pacienţii care prezintă o astfel de febră, ghidurile recomandă evaluarea temperaturii şi a presiunii arteriale, inserarea rapidă a unei linii venoase, pentru a putea fi administrate fluide şi medicaţie antimicrobiană în cazurile în care apar şocul sau septicemia; iar pentru cei care au, concomitent, temperatură şi stare generală puternic alterată (de pildă, în sepsis sever ori în meningită), se indică administrarea parenterală a unor medicamente antibacteriene, antimalarice şi a glucozei, după care se întocmeşte imediat bilet de internare în spital.[6] Selectarea agentului antimicrobian pentru terapia parenterală ar trebui să se bazeze pe cunoaşterea susceptibilităţii la antibiotice a microorganismelor specifice zonei; datorită fenomenului, larg răspândit, de rezistenţă la antibioticele tradiţionale de primă linie, cum sunt penicilinele, precum şi a faptului că, în multe regiuni, prescrierea unui tratament doar cu aminoglicozidă pentru infecţia invazivă cu *Salmonella* ar fi o alegere proastă, sunt utilizate frecvent cefalosporinele cu spectru larg de acţiune (de exemplu, ceftriaxona) (casetele 1 şi 2).

Evaluarea, clasificarea şi managementul bolilor acute

Conform ghidurilor revizuite pentru îngrijirea cazurilor acute (IMAI), bazate pe actualele indicaţii OMS pentru tratamentul malariei,[7] este recomandabil ca, imediat după identificarea şi tratarea urgenţelor, evaluarea bolii acute să se orienteze către clasificarea problemei de sănătate a pacienţilor pe baza simptomatologiei pe care o prezintă. Pentru cei care relatează că, în ultimele 48 de ore, au avut febră, simţeau că ard sau prezentau o valoare ≥37,5°C a temperaturii axilare, examenul medical şi antecedentele ar trebui să vizeze, cu precădere, încercarea de-a identifica o sursă a temperaturii şi de-a înlătura suspiciunea pentru malarie. Riscul de-a avea respectiva maladie este apreciat în funcţie de vârstă, de caracterul epidemic al bolii în zona respectivă, de călătoriile efectuate de persoana în cauză, de prezenţa unei sarcini ori de infecţia cu HIV. Un test rapid de diagnosticare a malariei este oportun dacă se consideră că pacientul are risc crescut pentru respectiva afecţiune sau dacă, la un bolnav cu risc redus pentru malarie, nu este depistată nicio cauză evidentă a febrei. Tratamentul ulterior depinde de prezenţa ori de absenţa semnelor specifice pentru o anumită boală. Printre cei fără o afecţiune severă, mai ales dacă testul pentru malarie este negativ, ar trebui luate în considerare alte cauze ce cresc temperatura corporală, folosind tot algoritmul IMAI.[6] Alte cauze includ infecţiile de tract respirator superior – de pildă, sinuzita, pneumoniile, gastroenteritele, infecţiile de tract respirator inferior, boala inflamatorie pelvică, tuberculoza, afecţiunile legate de HIV, reacţiile la terapia antiretrovirală şi infecţiile ţesutului moale ori ale celui muscular. La pacienţii fără risc de malarie, formele severe de boală sunt tratate cu antibiotice parenterale şi cu glucoză. Pentru tratamentul antimalaric sunt sugerate artesunate, artemeter sau chinină. Când simptomatologia persistă, însă, timp de cel puţin şapte zile, se recomandă tratarea cauzei aparente şi luarea în considerare a tubeculozei ori a altor afecţiuni rare, corelate cu HIV, iar

Tabelul 1| Diagnosticul diferenţial al febrei fără o cauză evidentă, la nivelul spitalelor districtuale

Sindrom	Diagnostic diferenţial
Febră <şapte zile, fără cunoaşterea clară a cauzei sau fără să existe vreo suspiciune	Malarie
	Sepsis bacterian
	Boală datorată meningococului
	Febră tifoidă şi paratifoidă
	Boală determinată de *Rickettsia*
	Febră denga
	Chikungumya
	Gripă
	Febră galbenă
	Infecţie primă cu HIV
	Infecţie acută cu *Strongyloidiasis*
	Sindrom inflamator de cauză imună
	Febră indusă de droguri
	Febră reumatică
	Mononucleoză provocată de virusul Epstein-Barr şi de citomegalovirus
	Toxoplasmoză
	Febră Q
	Leptospiroză
Febră ≥şapte zile, fără cunoaşterea clară a cauzei sau fără să existe vreo suspiciune	Tuberculoză
	Febră tifoidă şi paratifoidă
	Malarie
	Osteomielită
	Endocardită infecţioasă
	Abces hepatic
	Bruceloză
	Febră galbenă
	Ciumă
	Criptococoză
	Infecţii cu bacterii non-tuberculoase
	Limfom
	Infecţii severe cu fungi, precum histoplasmoză, penicilioză, coccidiomicoză, paracoccidiomicoză
	Citomegalovirus
	Toxoplasmoză
	Tripanozomiază africană umană (boala somnului)
	Tripanozomiază americană (boala Chagas)
	Leişmanioză viscerală (kala azar)

pacienţii a căror boală nu arată că ar avea o cauză aparentă vor fi trimişi spre evaluare către spitalele districtuale. În situaţia persoanelor ale căror stări febrile nu sunt asociate cu alte simptome şi care nu au risc de malarie se va trata cauza aparentă şi se va efectua o reevaluare după o săptămână (caseta 1).

Calitatea dovezilor

Algoritmii IMAI pentru tratamentul acut conţin elemente ale altor ghiduri OMS – de pildă, starea pulmonară, consilierea şi testarea HIV, tuberculoza, bolile cu transmitere sexuală, malaria – şi au fost elaboraţi pe baza concluziilor mai multor serii de reuniuni ale grupurilor de experţi şi a analizei literaturii de profil. Ei au fost puşi la punct în urma studiilor de validare din statele cu venituri reduse, conform experienţei fiecărei ţări în parte în ceea ce priveşte adaptarea şi modul de utilizare.[6] În cadrul trialurilor randomizate, controlate au fost evaluate, însă, doar intervenţiile pentru unele tipuri de infecţii, precum malaria, nu şi unele dintre cele bazate pe sindroame (de exemplu, pentru formele foarte severe de boală), fiindcă astfel de studii nu au fost efectuate în ţările slab dezvoltate.

Care sunt dificultăţile întâmpinate de clinicieni la nivelul spitalelor districtuale ?

OMS mobilizează o serie de resurse pentru a ghida managementul adolescenţilor şi al adulţilor la nivelul spitalelor regionale, incluzând evaluarea, clasificarea şi managementul bolilor febrile.[8] Noul manual, ce va fi disponibil în curând, va fi analogul broşurii pentru îngrijirea copilului în spital[5] şi va trebui să conţină, ca în cazul asistenţei medicale primare, descrierea clară a etapelor presupuse de urgentarea triajului şi a abordării pacienţilor trimişi la un spital districtual.

Facilităţi inadecvate pentru diagnostic

Recomandarea IMAI cu privire la dotările necesare îngrijirii primare anticipează că unităţile spitaliceşti spre care vor fi îndrumaţi adolescenţii şi adulţii cu febră vor avea la dispoziţie elementele necesare pentru diagnostic şi tratament, dar acest aspect nu este întodeauna respectat. Tabelul 2 redă testele utile pentru managementul pacienţilor febrili, ce ar trebui să existe în toate spitalele regionale.[9] Dacă nu există încă astfel de dotări se sugerează ca asigurarea lor să devină o prioritate. Este necesar, însă, ca medicii din respectivele spitale să fie pregătiţi pentru a stabili diagnosticul diferenţial al febrei, bazându-se pe simptomatologia pacientului; pentru a recunoaşte o boală ce determină simptomatologie organică multiplă, cum este endocardita, febra denga, cea tifoidă sau cea paratifoidă; iar în situaţia unui bolnav a cărui stare febrilă nu are cauze clinice evidente trebuie să aibă o strategie de identificare a diagnosticului bazată, deopotrivă, pe evaluarea clinică şi pe cea a câtorva teste minime de laborator.[10] Tabelul 1 prezintă diagnosticul diferenţial pentru febra fără o cauză evidentă, indiferent dacă durata ei este sub şapte zile, o săptămână sau mai mult.

Câteva teste rapide

La ora actuală nu există teste rapide pentru detectarea majorităţii microorganismelor ce provoacă infecţii sanguine. Sigure, ieftine, simple şi rapide, astfel de teste sunt utile în situaţiile în care nu sunt suficiente cele de laborator uzuale. În ultimii ani, problema punerii lor la punct s-a bucurat de mare atenţie şi a mobilizat un cuantum considerabil de resurse, însă numai câteva sunt folosite în

Scanned with OKEN Scanner

Caseta 1 | Exemple practice ale utilizării algoritmilor în managementul adolescenţilor şi al adulţilor cu boli febrile

Afecţiuni severe

La nivelul reţelei de îngrijiri primare

Caracteristici clinice: Triajul detectează un pacient slăbit care nu poate să-şi menţină poziţia; pulsul rapid, greu de perceput şi umplerea capilară de peste trei secunde. Temperatura orală 39,5°C, pulsul 126 de bătăi/minut şi tensiunea arterială 85/40 mmHg. Conştient; niciun fel de afectare a gâtului sau de dureri abdominale ori semne de insuficienţă respiratorie.

Context epidemiologic: Zonă cu o intensitate scăzută în ceea ce priveşte transmiterea malariei

Teste diagnostice rapide: Negative pentru malarie şi HIV

Diagnostic al sindromului: Boală febrilă foarte severă sau suspiciune de sepsis cu şoc

Management: Înainte de a trimite pacientul la spital se va injecta intramuscular un agent antimicrobian (fie cefalosporine cu spectru larg, fie ampicilină cu gentamicină) şi se va administra glucoză; bolnavul va fi direcţionat urgent către spital

La nivelul spitalului districtual

Caracteristici clinice: Asistenta din triaj confirmă faptul că pacientul este în şoc şi are tensiunea sistolică 85 mmHg

Management: Iniţial, în sectorul de urgenţe pentru şocul septic: fluide administrate intravenos; cefalosporine cu spectru larg sau ampicilină cu gentamicină; administrarea de oxigen dacă saturaţia indicată de pulsoximetru este sub 90%

Investigaţii de laborator: Efectuarea frotiului din sângele periferic şi microscopie negativă pentru malarie; concentraţia hemoglobinei 80 g/l, concentraţia serică a glucozei normală

Management ulterior: Evaluare clinică şi investigaţii pentru a identifica sursa infecţiei în timp ce se continuă resuscitarea cu monitorizare neîntreruptă

Afecţiuni fără grad de severitate

Localizare: La nivelul reţelei de îngrijiri medicale primare

Caracteristici clinice: febră timp de trei zile; pacient în ambulator; pulsul normal; umplerea capilară sub două secunde. Temperatura orală 38,0°C, pulsul 90 de bătăi/minut şi tensiunea arterială 124/82 mmHg. Conştient; nicio afectare a gâtului, durere abdominală sau semne de insuficienţă respiratorie

Context epidemiologic: Zonă cu intensitate crescută de transmitere a malariei

Teste diagnostice rapide: pozitiv pentru malarie, negativ pentru HIV

Diagnosticul sindromului: malarie, formă non-severă

Management: tratament oral cu artemisinin; supraveghere la trei zile dacă rămâne febril; recoltare de hemoculturi

Evoluţie clinică: pacientul a rămas febril după şapte zile; i s-au recoltat probe de spută pentru verificarea existenţei tuberculozei şi a fost dirijat către un spital local

Caseta 2 | Recomandări pentru cei care asigură îngrijiri de primă linie

Efectuaţi o evaluare rapidă pentru a depista semne de urgenţă şi rezolvaţi situaţiile urgente

Identificaţi pacienţii cu febră datorate unei afecţiuni ce-i poate pune viaţa în pericol: febră cu înţepenirea gâtului, slăbiciune extremă ori imposibilitate a menţinerii poziţiei, letargie, inconştienţă, convulsii, dureri abdominale severe, insuficienţă respiratorie

Folosiţi fluide administrate intravenos pentru bolnavii aflaţi în şoc şi începeţi administrarea parenterală de antibiotice, antimalarice, glucoză; trimiteţi pacientul urgent la spital

Oferiţi de rutină posibilitatea testării pentru HIV

Evaluaţi severitatea bolii acute; trataţi şi trimiteţi la spital pacienţii cu afecţiuni severe sau fără un diagnostic aparent

mod curent. Testele rapide cel mai frecvent utilizate în întreaga lume sunt cele pentru HIV, malarie şi sifilis. Aplicarea altora a fost dificilă din cauză că fie aveau caracteristici neadecvate pentru asigurarea unor rezultate de calitate, fie erau prea scumpe (cum este cazul celor care detectează antigenul pneumococic în urină[12]). Folosirea testelor rapide de diagnostic cu indici de performanţă deficitari pot aduce prejudicii pacienţilor prin faptul că direcţionează clinicienii către un diagnostic eronat. Recent a fost aprobat de OMS un test rapid pentru diagnosticarea tuberculozei, util la nivelul spitalelor regionale, care nu este încă răspândit pe scară largă.[13] Datorită multiplelor cauze potenţiale de febră, integrarea testelor pentru stabilirea diagnosticului este un ţel important.

Elemente ce stau în calea schimbării comportamentului clinicienilor

În situaţiile în care managementul empiric secundar câtorva teste diagnostice este norma curentă, poate fi dificilă modificarea comportamentului clinicienilor în sensul utilizării, de către aceştia, a unor noi informaţii legate de diagnostic. Uneori, ei nu reuşesc să folosească analizele de laborator disponibile deoarece cred că datele pe care le oferă acestea nu sunt sigure. Introducerea unui nou test diagnostic nu presupune neapărat că rezultatele lui vor schimba modul în care este gestionat pacientul, un asemenea demers putând să se soldeze cu limitarea gradului de aderenţă la ghidurile de tratament. Aşa, de exemplu, s-ar putea ca, în unele unităţi spitaliceşti, instituirea testelor rapide pentru identificarea malariei să nu restrângă cuantumul tratamentelor aplicate inutil, pentru probleme de sănătate atribuite în mod eronat bolii citate.[14]

De ce este importantă excluderea malariei?

În unele zone, examinarea mai riguroasă a majorităţii pacienţilor trataţi empiric pentru malarie relevă faptul că aceştia nu au boala în speţă.[15] În consecinţă, OMS recomandă ca diagnosticul respectiv să fie confirmat de un test.[7] În regiunile cu risc de contractare a respectivei afecţiuni, posibilitatea excluderii ei prin teste teste rapide de diagnostic poate să prevină utilizarea inutilă a medicaţiei antimalarice şi să orienteze clinicienii către un alt diagnostic posibil (de pildă, o infecţie bacte-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2| Testele de laborator în spitalele districtuale

Categorie	Tip de test
General	Hemoleucogramă
	Recoltarea sângelui pentru identificarea grupei sanguine
HIV	Test rapid pentru HIV: primul, al doilea, al treilea test
	Numărarea şi cuantificarea CD4: în laboratorul propriu sau în altă parte
	La copilul mic diagnostric prin probe de sânge uscat pentru testare
Tuberculoză	Test rapid sau microscopie
Malarie (zone endemice)	Efectuarea frotiului din sânge ori microscopie
	Teste rapide pentru diagnosticul şi diferenţierea între *Plasmodium falciparum* şi alte diverse specii de *Plasmodium*
Alte teste de laborator	Teste rapide pentru sifilis
	Dipstick pentru urină: glucoză, proteine, leucocite, cetone
	Biochimie şi microscopie pentru lichidul cerebrospinal, urină, toracocenteză, paracenteză
	Mediu umed salin şi hidroxid de potasiu pentru vaginoza bacteriană şi *Trichomonas vaginalis*
	Culturi din spută şi sânge
	Antigen criptocic
	Acid lactic
	Microscopia scaunului pentru ouă ori paraziţi: pe loc sau trimisă
	Teste rapide pentru hepatita B
	Enzime legate de hepatita B şi statusul imun
Alte investigaţii	Electroliţi, uree, creatinină, glucoză
	Saturaţia în oxigen prin pulsoximetru
	Radiografii: torace, abdomen, coloană cervicală, oase
	Ecografii
Investigaţii adiţionale care pot fi accesibile prin trimiterea probelor către laboratoarele regionale ori către cele centrale	Proteinele totale din ser sau LCR
	Enzime hepatice
	Culturi pentru tuberculoză şi testarea sensibilităţii
	Teste de amplificare pentru *Mycobacterium tuberculosis*
	Testarea LCR şi a serului pentru antigenul criptococic
	Determinarea HIV-1 RNA
	Identificarea fungilor
	Hemoculturi
	Uroculturi
	Coproculturi
	Serologie pentru *Toxoplasma*
	Citologie: de exemplu, din LCR
	Teste pentru *Pneumocyctis jirovecii*
	Culturi pentru fungi, inclusiv din sânge
	Teste de amplificare pentru epistarea virusurilor, inclusiv a gripei
	Histopatologie: de exemplu, noduli limfatici, biopsie cutanată
	Teste serologice, teste de amplificare sau alte investigaţii ori culturi speciale ce pot fi disponibile la un laborator central pentru diagnosticul brucelozei, al febrei denga, leişmaniozei, cisticercozei, strongiloidozei, tripanozomiazei şi-al altor infecţii

*Priorităţile şi disponibilitatea testelor va varia în funcţie de zonele geografice şi de epidemiologie

riană) sau un alt tratament. În plus, în ariile cu grad ridicat de transmitere a maladiei e posibilă descoperirea întâmplătoare a unui film pozitiv pentru această boală, manifestarea stării febrile observate de medic putând avea alte cauze. Trebuie reamintit clinicienilor faptul că supradiagnosticarea respectivei maladii poate duce la o evoluţie nefavorabilă a pacienţilor care nu au, de fapt, afecţiunea incriminată şi care sunt trataţi în mod impropriu cu antimalarice.[15]

POVESTEA UNUI PACIENT DIN AFRICA DE EST

În prima zi când m-am îmbolnăvit m-am trezit cu durere de cap, aveam febră, frisoane, greaţă, vărsături, somnolenţă şi oboseală. Simptomele s-au agravat până seara. Mi s-a făcut un test pentru malarie, la un spital particular; a fost negativ. Nu mă simţeam deloc bine şi am fost dus la un spital mai mare. Au fost efectuate alte două teste pentru malarie; ambele au fost negative. Cu toate acestea, am început tratamentul cu chinină pentru malarie. Mi s-a administrat şi o injecţie intravenoasă cu ceftriaxonă. Nu a fost recoltat sânge pentru cultură. A doua zi dimineaţă mă simţeam mult mai bine. Am fost externat şi mi s-a recomandat să continui cinci zile tratamentul oral pentru malarie. Timp de două zile mi s-au făcut injecţii cu ceftriaxonă. La trei zile după externare şi la o zi după ce am oprit ceftriaxona mi-au reapărut simptomele. Cu toate că încă urmam tratamentul pentru presupusa malarie, când mi-au revenit simptomele doctorii au insistat să încep o perfuzie cu chinină. Un alt coleg a recomandat reluarea curei cu ceftriaxonă. A doua zi dimineaţă, simptomatologia mi-a dispărut şi am fost externat. Doctorul m-a sfătuit să continui tratamentul oral pentru malarie şi injecţiile cu ceftriaxonă timp de cinci zile. Am luat doar ceftriaxonă şi simptomele n-au mai revenit. Nu a fost niciodată identificată cauza febrei.

Este strict necesar să diagnosticăm infecţia cu HIV?

Ghidurile OMS/Programul corelat al Naţiunilor Unite pentru HIV/SIDA recomandă iniţierea testelor de diagnostic HIV pentru toţi pacienţii, inclusiv pentru cei cu febră. La rândul lor, rezultatele consilierii şi ale testării HIV permit evaluarea riscului pentru infecţiile concomitente asociate cu HIV.[16] Conform unui studiu observaţional recent asupra unor pacienţi febrili din Tanzania, prevalenţa infecţiei cu HIV în rândul subiecţilor cu febră era mai mare decât cea din cadrul populaţiei generale din care făceau parte oamenii testaţi, întrucât cei infectaţi cu HIV au un risc crescut pentru o gamă de boli febrile.[17] În plus, infecţia acută cu HIV poate fi un factor generator al unei maladii febrile, dar prezenţa ei nu este diagnosticată cert prin testarea anticorpilor.[18] Diagnosticul de HIV la un pacient febril ridică o mare suspiciune cu privire la existenţa unei infecţii concomitente, precum cea provocată de *Cryptococcus*; tuberculoza (inclusiv formele diseminate ale bolii, nelocalizate la nivel pulmonar[19]); infecţia invazivă non-tifoidală cu *Salmonella*; boala pneumococică;[20] penicilioza din Asia de Sud-Est.[21, 22] În plus, stadializarea clinică sau cea bazată pe statusul imunologic ce utilizează numărătoarea celulelor limfocitelor T CD4+ ajută la cuantificarea riscului de infecţie concomitentă asociată cu HIV.[23]

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ÎNTREBĂRI PENTRU CERCETĂRILE VIITOARE

- Cum pot fi îmbunătăţite alegerea, doza şi durata tratamentului empiric, astfel încât să fie vizaţi agenţii microbieni locali ce provoacă boala şi să se evite folosirea excesivă a medicamentelor?
- E posibil să fie înţelese mai bine cauzele locale ale afecţiunilor febrile prin extinderea studiilor santinelă în cadrul spitalelor şi prin consolidarea supravegherii la nivel naţional?
- Au trialurile randomizate, controlate, un rol în identificarea celor mai bune strategii de management al afecţiunilor febrile în zonele cu resurse limitate?
- Cum pot fi ameliorate serviciile de diagnostic oferite de laboratoare şi cele de îngrijire din ţările cu venituri scăzute?
- Pot testele de diagnostic rapide, practice şi de încredere să fie adaptate în vederea utilizării lor curente în depistarea altor afecţiuni febrile în afară de malarie, tuberculoză şi HIV?
- Ce anume determină atitudinea pe care o au clinicienii în tratamentul bolilor febrile?

RESURSE EDUCAŢIONALE SUPLIMENTARE

Resurse pentru cadrele medicale

Malaria Atlas Project (www.map.ox.ac.uk/) – Utilizează o bază de date spaţială care conţine informaţii corelate bazate pe inteligenţa medicală şi pe observaţii climatologice făcute prin satelit în vederea realizării unei hărţi cu zonele de transmitere a malariei şi furnizării unei estimări a prevalenţei parazitului malariei

WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. 2010.www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html

WHO. Guidance on provider-initiated HIV testing and counseling in health facilities. 2007. www.who.int/hiv/pub/vct/pitc/en/index.html

WHO. International standards for tuberculosis care. 2006. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006//istc_report_eng.pdf

Resurse pentru pacienţi şi pentru comunitate

WHO (www.who.int/hiv/topics/capacity/en/index.html) – Managementul integrat al resurselor bolilor pentru adolescenţi şi adulţi

Broşura OMS pentru autoîngrijire (www.who.int/hiv/pub/imai/patient_self/en/index.html) – Concepută pentru a fi utilizată de către pacienţi, de către cei care susţin tratamentul şi de către furnizorii de îngrijiri din zonele cu deficit de resurse; vizează cu precădere HIV/SIDA

Broşura OMS pentru furnizorii de îngrijiri (www.who.int/hiv/pub/imai/patient_caregiver/en/index.html) – Concepută pentru a fi folosită de asistenţii sociali pentru a educa membrii familiei şi alte persoane care acordă asistenţă sanitară, urmând să fie utilizată apoi de către pacienţi, ca referinţă pentru bolile grave de lungă durată

De ce este important să cunoaştem factorii locali ce pot genera stări febrile?

Limitarea tratamentului empiric

În ţările în curs de dezvoltare poate apărea o gamă variată de infecţii invazive bacteriene sau fungice soldate, adesea, cu un cuantum ridicat de decese, în condiţiile în care multe nu răspund la tratamentele antimicrobiene empirice standard.[20] Agenţii ce pot genera stări febrile sunt prea numeroşi şi variaţi pentru a fi descrişi în lucrarea de faţă, dar tabelul 1 îi enumeră pe cei mai importanţi. Datele cumulate despre infecţiile invazive şi şabloanele anticipate de rezistenţă la antibiotice pot oferi date epidemiologice locale utile pentru validarea recomandărilor empirice cu privire la managementul bolii.

Infecţiile bacteriene multidrog rezistente – precum febra tifoidă, infecţiile cu bacterii gram negative ori cele cu *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent – şi cele dificil de tratat, cum este cea provocată de *Burkholderia pseudomallei,* pot fi des întâlnite în unele zone.[24-26] Leptospiroza, febra Q, infecţiile cu rickettsi pot fi comune, dar subapreciate în unele regiuni cu resurse limitate.[27-29] În cazul afecţiunilor determinate de arbovirusi sau de alţi virusi, al infecţiilor parazitare, precum leişmanioza sau tripanosomiaza, şi al altor boli cu semnificaţie locală ar trebui luate în considerare simptomatologia clinică, factorii de risc şi datele epidemiologice specifice zonei.

Limitarea testelor diagnostice

Testele diagnostice – de pildă, hemoculturile sau alte tehnici necesare pentru identificarea infecţiilor invazive (de exemplu, analizele pentru detectarea antigenului criptococic ori a celui specific bolii pneumococice, dozat din urină) – împreună cu rezultatele susceptibilităţii la medicamente, dacă sunt disponibile, vor ghida abordarea terapeutică ulterioară a infecţiei. Adeseori, însă, nici în cadrul laboratoarelor de spital şi, uneori, nici în cadrul celor naţionale de referinţă din zonele cu resurse limitate nu există teste de diagnostic certe pentru detectarea multor infecţii. Speciile de *Leptospira* sunt susceptibile la agenţii antimicrobieni folosiţi în mod curent în tratamentul empiric al bolilor febrile, la adolescenţi şi la adulţi, ceea ce nu e valabil şi pentru *Coxiella burnetii* şi *Rickettsia* spp. Astfel, la pacienţii care au probabilitate mare de

Scanned with OKEN Scanner

febră Q sau de infecție cu *Rickettsia*, precum și la cei care nu răspund la tratamentul empiric inițiat, ar trebui avută în vedere cura cu tetraciclină.

Cum pot fi dobândite datele epidemiologice locale?

Supravegherea sistematică sau studiile de tip santinelă ale factorilor determinanți ai bolilor febrile poate identifica o nepotrivire între strategiile de terapeutice și agenții cauzali locali asociați evoluțiilor nefavorabile ale pacienților.[17]

Supravegherea locală și națională

Dacă un laborator clinic local este folosit în mod sistematic de către clinicieni și are capacitatea de-a oferi teste diagnostice de o calitate controlabilă pentru pacienții cu boli febrile, pot fi adunate date despre infecțiile invazive ori șabloane pentru rezistența microbiană, utile atât în vederea furnizării unor informații epidemiologice locale cât și pentru validarea și ghidarea recomandărilor pentru managementul empiric. Când sunt disponibile, rezultatele centralizate la nivel național ale studiilor de urmărire a infecțiilor specifice (precum malaria sau febra denga) pot ajuta la estimarea incidenței infecțiilor endemice și la detectarea focarelor de boală.

Studiile santinel din spitale

În situațiile în care nu au fost colectate informații actualizate privitoare la bolile febrile, studiile santinelă din spitale sunt o modalitate utilă de îmbunătățire a recomandărilor locale de tratament empiric.[17, 20, 24, 25, 27, 30] Astfel de cercetări sunt realizate pe parcursul a cel puțin un an, înrolează participanți care întrunesc criteriile de eligibilitate pentru sindroamele studiate, adună date compatibile cu simptomele și semnele menționate în ghidurile de conduită terapeutică și furnizează o gamă largă de teste pentru toată perioada de desfășurare a studiului. Rezultatele obținute sunt folosite pentru validarea și ameliorarea indicațiilor locale de management.

Direcții viitoare

Crearea și aplicarea ghidurilor de management al adolescenților și al adulților pentru spitale, complementare celor de uz pediatric existente, vor furniza un cadru important pentru îmbunătățirea managementului bolilor febrile în țările cu venituri reduse. Va fi necesar ca respectivele ghiduri să fie validate, adaptate local și îmbunătățite prin organizarea unor studii ce vizează atât evoluția bolnavului cât și rezultatele de laborator. Baza pentru intervenții ar putea fi consolidată de trialuri clinice menite să evalueze strategiile empirice pentru tratamentul pacienților cu maladii grave. Este absolut necesar să fie susținută și stimulată prestarea unor servicii de analiză performante. Datele de laborator de mare precizie pot să ofere atât informații importante în ceea ce privește selecția și utilizarea rațională a terapiei antimicrobiene, cât și să date epidemiologice locale legate de etiologia afecțiunilor febrile. Acest efort ar trebui suplimentat cu teste specifice, riguroase, ieftine, simple, ce pot influența, deopotrivă, deciziile cu privire la management și evoluția stării de sănătate a pacientului.

Mulțumiri lui Valérie D'Acremont de la Programul Global pentru Malarie, OMS, Geneva, Elveția și Institutului Elvețian Tropical și de Sănătate Publică, Basel, Elveția, pentru comentariile și sugestiile legate de acest manuscris.

Contribuții: JAC a efectuat cercetarea în bazele de date și literatură, a căutat resursele online, a pregătit forma inițială a lucrării și este garant. Toți autorii au contribuit și au revizuit textul. SG a garantat faptul că textul articolului se bazează pe documente OMS.

Finanțare: JAC a obținut fonduri de la Institutul SUA al Sănătății (NIH) prin programele finanțate ale Studiilor Internaționale ale infecțiilor concomitente asociate cu SIDA (U01 AI062563); Programul Internațional SIDA pentru Formare și Cercetare (D34 PA-03-018); Centru Duke pentru cercetarea SIDA (P30 AI 64518); și Centrul pentru Vaccinare Imunologică HIV/SIDA (U01 AI067854); CMP a primit sprijin financiar de la Wellcome Trust și de la Fundația Li Ka Shing.

Conflicte de interese: Toți autorii au completat formularul Unified Competing Interest de pe www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, de la autorul responsabil cu corespondența) și declară: JAC a beneficiat de sprijin din partea Institutului Național US al Sănătății pentru lucrarea trimisă; nu a avut nicio altă relație financiară cu vreo altă organizație ce ar fi putut să aibă interese legate de manuscrisul trimis, în ultimii trei ani, și nicio altă relație sau activitate ce ar putea părea că influențează lucrarea de față.

Proveniență și modalitate de recenzare: Articol comandat, cu evaluare externă.

A fost obținut consimțământul pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPEUTICĂ

"Terapiile biologice" pentru tratamentul artritei reumatoide

Peter Tugwell,[1] Jasvinder A Singh,[2] George A Wells[3]

1Department of Medicine, Institute of Population Health, and Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada K1N 6N5
2Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center and University of Alabama at Birmingham, Birmingham AL 35294, USA
3Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, and University of Ottawa Heart Institute, Ottawa

Corespondența la:
P Tugwell
tugwell.bb@uottawa.ca

THERAPEUTICS
Biologicals for rheumatoid arthritis

Citați articolul ca:
BMJ 2011;343:d4027
doi:10.1136/bmj.d4027

Termenul "medicamente biologice" desemnează agenții terapeutici creați și produși în sistemele celulare. Astfel de medicamente sunt cunoscute și sub denumirea de terapii biologice sau modulatori ai citokinelor.[1] Prin țintirea moleculelor implicate în răspunsul inflamator, precum factorul α de necroză tumorală (TNF-α), anumite terapii biologice ajută la atenuarea sau suprimarea inflamației, având potențialul de a reduce alterările articulare ce se produc în cazurile de artrită reumatoidă (AR). Respectivele terapii sunt utilizate pentru tot mai numeroase afecțiuni, iar în unele țări sunt aprobate pentru tratamentul AR, al spondilitei anchilozante, psoriazisului, artritei psoriazice, bolii Crohn și colitei ulcerative. Cele mai multe dintre maladiile citate sunt autoimune, fiind caracterizate prin hiperreglarea unor citokine, cum sunt, de pildă, interleukinele. TNF-α și limfocitele B contribuie la inflamație, care constituie aspectul fiziopatologic cheie al bolilor autoimune. În Marea Britanie și/sau în SUA sunt aprobate următoarele terapii biologice:

- Cinci inhibitori ai TNF: adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), etanercept (Enbrel), golimumab (Simponi), infliximab (Remicade)
- Anti-interleukina 1: anakinra (Kineret)
- Co-stimulator modulator al limfocitelor T: abatacept (Orencia)
- Terapia anti CD20: rituximab (Rituxan sau MabThera)
- Terapia anti receptor interleukina 6: (sub denumirea de RoActemra în Europa și Mexic și, respectiv, Actemra, în alte țări).

În caseta 1 este explicat modul cum acționează modulatorii citokinelor mai-sus menționate comparativ cu medicamentele antireumatice modificatoare de boală (MAMB).

SCENARIU DE CAZ

O pacientă în vârstă de 45 de ani a fost diagnosticată, în urmă cu trei ani, cu artrită reumatoidă erozivă seropozitivă, care i-a afectat mâinile, încheieturile lor, umerii și picioarele. Avea dificultăți în ceea ce privește îmbrăcatul, gătitul, menajul și coordonarea câinelui în timpul plimbării de dimineață. În urma triplei terapii (metotrexat 25 mg intramuscular/săptămână plus acid folic *per* os 1 mg pe zi, hidroxiclorochină 400 mg/zi, sulfasalazină 1 g de două ori pe zi), alături de 500 mg naproxen/zi simptomele s-au ameliorat. Ulterior însă, în ciuda continuării aceleiași terapii, simptomatologia s-a agravat, la nivelul încheieturilor au apărut multiple tumefieri, iar articulațiile au devenit rigide. Radiografiile au evidențiat apariția a trei leziuni erozive noi, la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene. Pacienta a dorit să discute cu medicul opțiunea terapiei cu produse biologice, despre care aflase că sunt o alternativă dacă nu răspunde la medicația urmată până atunci.

Compararea agenților terapeutici biologici cu alte medicamente

Ghidurile elaborate recent de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE – Institutul Național de Sănătate și Excelență Clinică), pe baza unor sinteze sistematice și a unor studii de cost-eficiență, recomandă introducerea terapiilor biologice în următoarele condiții: dacă, după două cicluri de corticoterapie în doză mică, urmate de încă două a câte șase luni de monoterapie sau de tratament combinat (din care cel puțin unul dintre medicamente este metotrexatul) cu MAMB, fie nu pot fi controlate simptomele, fie nu se obține stagnarea bolii, se introduc terapiile biologice.[1] Aceleași prevederi se regăsesc și în indicațiile formulate de comun acord de American College of Rheumatology (Colegiul American de Reumatologie)[2] și de European League Against Rheumatism (Liga Europeană împotriva Reumatismului),[3] pe baza sintezelor sistematice. În cazul bolnavilor cu activitate serologică, clinică

Facem analize corecte.
Cu profit, dacă putem,
cu pierdere dacă trebuie,
însă întotdeauna analize corecte!

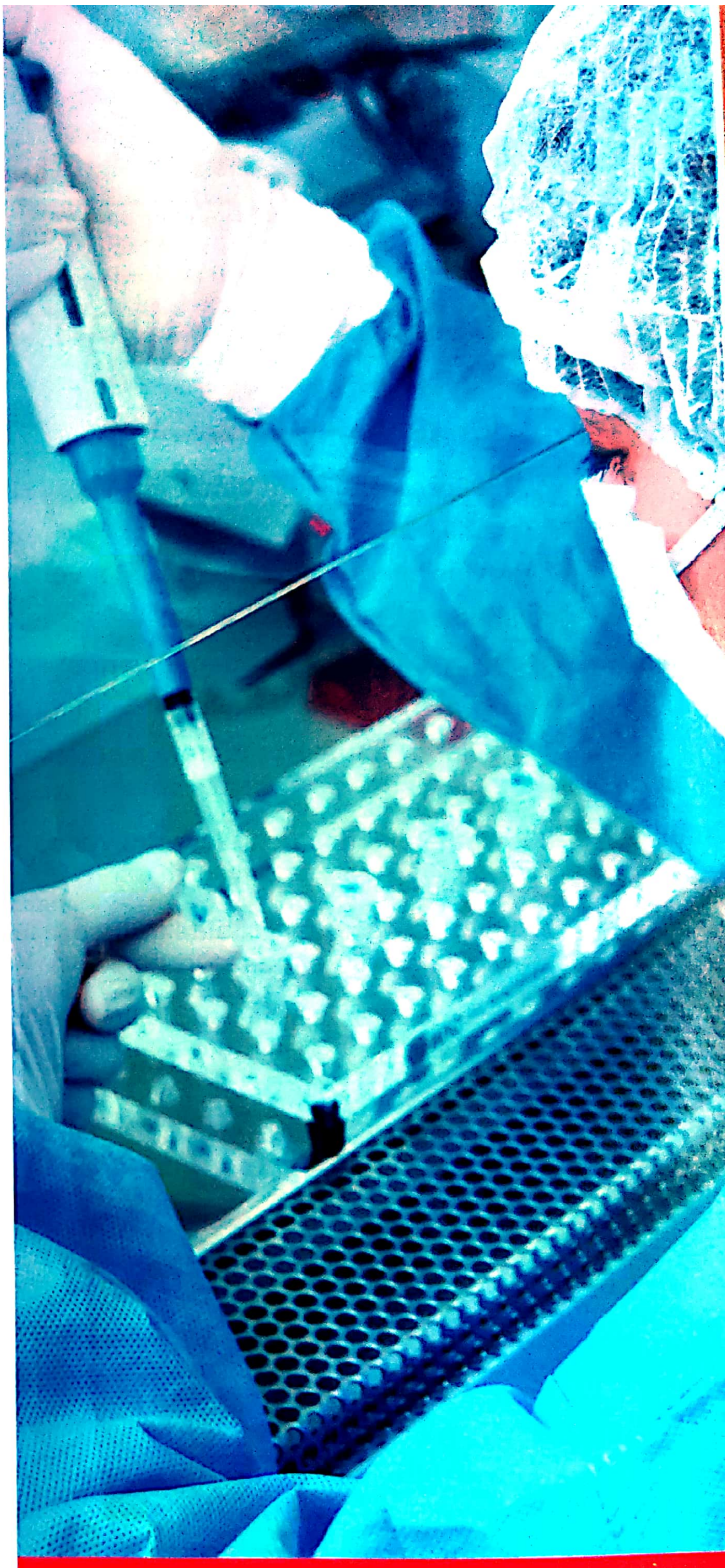
austromed clinic

Încă de la înființare, în 2004, **austromed clinic** şi-a luat angajamentul să nu facă niciun rabat de la calitate şi să livreze pacienților analize medicale care le redau fidel starea de sănătate. Pentru a-şi ține promisiunea, **austromed clinic** şi-a concentrat ani la rând știința şi capacitatea asupra medicinei de laborator şi nu şi-a risipit resursele în alte domenii medicale. Mergând consecvent pe acest drum, **austromed clinic** se prezintă azi în fața pacienților şi medicilor cu un laborator consolidat moral şi profesional, corect şi meticulos, în spiritul bunei tradiții medicale austriece, valori susținute fără compromisuri de o echipă medicală care îşi îndrăgeşte meseria. Analizele medicale efectuate de **austromed clinic** sunt baza cea mai solidă şi de încredere pe care medicii curanți îşi pot fundamenta diagnosticul.

Portofoliul de produse al austromed cuprinde peste 380 de analize medicale în domeniile:

- *Hematologie-Coagulare*
- *Chimie clinică*
- *Toxicologie*
- *Imunologie*
- *Markeri infecțiosi*
- *Markeri tumorali*
- *Markeri hormonali şi cardiaci*
- *Microbiologie*
- *Histologie*

Pentru detalii vă invităm să vizitați pagina de internet a laboratorului: www.austromed.ro



Punctul de lucru „Mihai Eminescu"
Str. Mihai Eminescu nr. 156
sector 2, Bucureşti
CP 020083

Tel: +4021 317 4917
www.austromed.ro

Scanned with OKEN Scanner

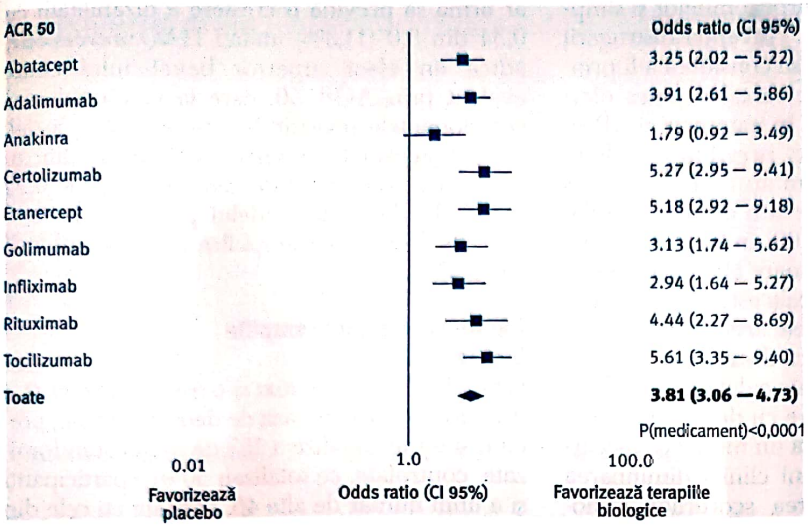


Fig. 1 | Compararea fiecărui instrument biologic cu placebo, în vederea evaluării beneficiului terapeutic (ACR50). Datele sunt adaptate după Singh şi colab.[8] Au fost incluse toate studiile care au întrunit criteriile de eligibilitate şi au folosit dozele aprobate de FDA, aşa cum este specificat în metodele sintezelor Cochrane.[6] A fost utilizat studiul cu durata cea mai lungă de urmărire a pacienţilor, prin metoda orb

şi radiologică scăzută, aceste foruri recomandă utilizarea terapiilor biologice numai în cazul pacienţilor la care tratamentul tradiţional cu MAMB (monoterapie ori tratament combinat, cu metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină şi sulfasalazină) eşuează. La bolnavii cu markeri de prognostic agravanţi (nivel crescut al activităţii bolii, dizabilitate progresivă şi/sau modificări radiologice, noduli) se recomandă terapiile biologice numai celor care nu răspund la monoterapia tradiţională cu MAMB. Dacă se doreşte introducerea unor astfel de terapii este bine să fie avute în vedere şi aspectele economice.

Încă nu s-a decis dacă este permisă iniţierea medicaţiei biologice înainte de eşecul tratamentului tradiţional. O metaanaliză a arătat că o combinaţie agresivă de doi ori trei MAMB (cel mai adesea, două sau trei dintre următoarele: metotrexat, sulfasalazină, hidroxiclorochină ori leflunomidă) plus corticoterapie, prin comparaţie cu terapia tradiţională cu un singur MAMB, reduce distrucţia articulară evaluată radiologic.[4] Două alte sinteze sistematice nu au demonstrat existenţa acestui beneficiu.[5,6] Un trial randomizat, controlat, în curs de desfăşurare, verifică aceste ipoteze pe un lot de 600 de pacienţi cu AR, prin compararea efectelor combinaţiei metotrexat, hidroxiclorochină şi sulfasalazină cu cea dintre metotrexat şi etanercept.[7]

Caseta 1 | Mecanisme de acţiune: agenţii modificatori de boală tradiţionali *versus* terapiile biologice

Medicamentele antireumatice modificatoare de boală (MAMB) (de exemplu, metotrexat, sulfasalazină şi hidroxiclorochină) transformă procesul inflamator ce stă la baza artritei reumatoide prin impactul pe care-l au asupra sinovialelor şi a distrugerii articulare. Tradiţional, răspunsul la tratament se manifesta prin ameliorarea durerii şi a tumefierii articulare, a vitezei de sedimentare a hematiilor (marker de inflamaţie), precum şi prin încetinirea progresiei bolii evaluate radiologic. Spre deosebire de MAMB, medicamentele din categoria antiinflamatoarelor nesteroidiene îmbunătăţesc simptomatologia bolii, însă nu-i afectează cursul. Agenţii modificatori de boală au diferite mecanisme de acţiune: inhibarea sintezei de baze purinice sau pirimidinice (metotrexat, azatioprină, leflunomidă); inducerea apoptozei celulelor inflamatorii (sulfasalazină şi hidroxiclorochină); inhibarea limfocitelor T (ciclosporină). Spre deosebire de acestea, terapiile biologice au ca ţintă citokine specifice. De exemplu, etanerceptul, adalimumabul sau infliximabul inhibă TNF-α; tocilizumabul inhibă interleukina 6. Două din avantajele anticipate ale terapiilor biologice au fost îmbunătăţirea eficacităţii clinice şi oprirea distrucţiei articulare în urma tratamentului combinat cu MAMB.

Cât de eficiente sunt terapiile biologice?

Am publicat recent o metaanaliză a 27 de studii din baza de date Cochrane, ce totalizau 7 643 de subiecţi trataţi cu şase medicamente biologice: abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab şi rituximab.[8] Am efectuat o comparare indirectă ajustată pentru diferiţi factori, printr-o abordare de tip model mixt generalizat. Pentru lucrarea de faţă am actualizat datele ca să includem toate cele nouă terapii biologice existente (40 de studii cu un total de 12 161 de pacienţi).

Aşa cum se observă în fig. 1 şi în tabel, la bolnavii care au răspuns neadecvat la metotrexat, comparativ cu placebo, utilizarea agenţilor biologici a fost asociată cu un număr de pacienţi necesar a fi trataţi (NNT) egal cu trei pentru a obţine o ameliorare "ACR 50" (definită ca o îmbunătăţire cu 50% evaluată de pacient şi de medicul curant, conform criteriilor stabilite de American College of Rheumatology (ACR) – pentru definiţia completă, a se citi nota de subsol a tabelului).[8] Probabilitatea obţinerii unei ACR 50 a fost semnificativ mai mare în cazul folosirii oricăruia dintre produsele biologice, comparativ cu placebo (fig. 1). Datele extrase din registrele pe cinci ani au arătat că, de-a lungul acestui interval de timp, 30% dintre bolnavi au încetat cura cu inhibitori ai factorilor de necroză tumorală, dar cei care au continuat tratamentul cu medicamente biologice au menţinut pe toată perioada urmărită gradul ACR 50.[9]

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Remisia (eliminarea tuturor semnelor și simptomelor) se întâlnește rar. Prevenția distrugerii ireversibile a articulațiilor se consideră a fi principalul beneficiu major pe care l-ar putea oferi terapiile biologice aplicate în tratamentul AR și, deși trialurile controlate prezintă rezultate radiologice după numai un an de la începerea tratamentului, acestea relevă o diminuare relativă cu 66% (2,44/3,7 × 100) în progresia bolii evaluată radiologic. În valoare absolută, efectul este slab (<1%), întrucât scala este de la 1 la 440 și se aplică la 26 de suprafețe articulare. Dacă se are în vedere, însă, faptul că distrugerea apărută numai la nivelul câtorva articulații atrage după sine dizabilitate, o reducere cu două treimi este de mare importanță. Există un model ce încearcă să transpună în termeni clinici diminuarea relativă prin transformarea scorurilor radiologice în estimări ale dizabilității fizice ireversibile. Dizabilitatea fizică este exprimată în unități și evaluată prin chestionarul de evaluare a sănătății HAQ. Modelul încearcă să extrapoleze rezultatele obținute de-a lungul unei perioade de zece ani, în care terapiile biologice ar urma să prevină o creștere a dizabilității cu 0,34 din 3,0 (11,3%) unități HAQ ireversibile, adică un efect superior beneficiului clinic evaluat prin ACR 50, care ia în considerare componentele reversibile.[11] Este depășit, astfel, nivelul acceptat al unei minime modificări importante din punct de vedere clinic, de 0,22 unități HAQ, deși modelul pornește de la o serie de premise ce simplifică natura complexă a evaluării.

Cât de sigure sunt terapiile biologice?

Grupul nostru a efectuat și o trecere în revistă a studiilor înscrise în baza de date Cochrane, precum și o metaanaliză a 163 de trialuri randomizate, controlate, ce totalizau 50 010 participanți și a unui număr de alte 46, corelate cu cele din urmă, cu 11 954 de subiecți.[10] Au fost incluse date referitoare la terapiile biologice din 63 de trialuri (39%) și 18 studii corelate (39%) efectuate pe pacienți cu AR, dar și din 100 de trialuri și 28 de studii corelate ce vizau bolnavi cu alte afecțiuni (spondilită anchilozantă, cancer, boli

Sumarul datelor din sintezele Cochrane referitoare la terapiile biologice pentru artrita reumatoidă (valori ajusate pentru periodicitatea controalelor)[8, 10]

			Riscul comparativ					
Rezultatul măsurat	Intervenția	Comparatorul	Riscul asumat cu comparatorul (control)	Riscul în cadrul cazurilor tratate cu terapii biologice	Efectul relativ (CI 95%)	Număr de participanți	Calitatea dovezilor (gradul)	Număr de pacienți necesar a fi tratați pentru a obține un beneficiu sau un efect advers (CI 95%)
Îmbunătățire ACR50*	Toate cele nouă terapii biologice‡	Control¶	207 /1000	499/1000 (444–553)	Odds ratio 3.81 (3.06–4.73)	12 161 (40)	Moderat**	3 (3–4)
Progresie radiologică timp de un an (scorul mediu al modificărilor)	Cinci terapii biologice§	Control	Scor crescut 3.7	Diferența medie a scăderii scorurilor 2.44 (3.37 –1.5)	Rata medie 2.94 (1.68–11.21)††	4199 (11)	Moderat‡‡	Extrapolat pe 10 ani: beneficiu adițional de 0.34 (11.3%) unități ireversibile de dizabilitate HAQ
Întreruperea tratamentului din cauza efectelor adverse	Toate cele 9 terapii biologice ‡	Control	98/1000	125 (103 – 151)/ /1000	Odds ratio 1.32 (1.06–1.64)	43 506 (131)	Moderat§§	37 (19–190)
Reactivarea tuberculozei	Toate cele 9 terapii biologice‡	Control	4 / 10 000**	20/10 000	Odds ratio 4.68 (1.18 –18.60)	31 524 (73)	Scăzut***	681 (143–14 706)

HAQ=chestionar de evaluare a sănătății

Ratele de control al evenimentelor sunt bazate pe numerele de evenimente prezentate în studiile incluse

*Pentru patru terapii biologice (adalimumab, etanercept, infliximab și golimumab), studiile au inclus pacienți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat; pentru ei, determinările efectului prin comparație cu placebo au fost reduse, dar semnificative, iar compararea celor patru terapii biologice a dat rezultate similare. Criteriile ACR sunt indicate astfel: ACR 20, ACR 50 și ACR70; ele reflectă o îmbunătățire cu 20, 50 sau 70% a rigidității sau a tumefierii articulare, plus același nivel de ameliorare în trei din următoarele cinci aspecte: reactanții de fază acută (precum viteza de sedimentare a hematiilor), evaluarea globală făcută de pacient, cea efectuată de medicul curant, scala durerii, chestionarul de dizabilitate/funcționalitate. În sintezele Cochrane, ACR50 este utilizat deoarece reprezintă cel mai bine ameliorările din plan clinic. În ambele grupuri, lotul tratat și cel de control, doza de prednison (<7,5 mg/zi) nu a fost modificată, dar nu s-au impus constrângeri privind cantitatea de analgezice uzuale ori cea de antiinflamatorii nesteroidiene.

†Scor Sharp modificat: scorul total Sharp împărțit la scorul van der Heijdj (0-440): creșterea scorului înseamnă accentuarea afectării articulare.

‡Abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infiximab, rituximab, tocilizumab. Au fost incluse toate studiile care au întrunit criteriile de eligibilitate și au folosit dozele aprobate de FDA, așa cum este specificat în metode. A fost utilizat studiul cu durata cea mai lungă de urmărire a pacienților, prin metoda orb.

§Adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, tocilizumab.

¶Placebo, plus (la bolnavii cu răspuns incomplet la metotrexat) doze nemodificate de metotrexat

**Date obținute din țări în care tuberculoza este endemică, precum și din state în care boala nu are un atare caracter – de aceea, ratele ar putea fi mai scăzute în țările din urmă.

††Bazate pe 95% din intervalul de încredere al diferenței medii, raportul mediu este cuprins între 1,68 (cel mai scăzut) și 11,21 (cel mai crescut) față de media controlului de 3,7.

‡‡În 18 studii nu au fost descrise metodele de randomizare; în patru studii nu a fost efectuată analiza tratamentului; în 12 studii nu este descris modul în care au fost secretizate datele; în 10 studii nu este prezentată maniera în care s-a aplicat metoda orb; într-un studiu nu este clar specificat modul în care au fost pierduți din urmărire unii pacienți; într-un studiu nu este descrisă randomizarea pentru "orb"; într-un alt studiu s-au retras peste 20% dintre subiecți.

§§În trei studii nu sunt prezentate metodele de randomizare; într-un studiu nu este clar specificat modul în care a fost păstrată confidențialitatea datelor; în trei studii nu este prezentată modalitatea de creare a lotului orb

¶¶Intervalul de încredere 95% al efectului tratamentului include atât lipsa oricărui efect cât și beneficiile sau daunele semnificative

***Număr mic de evenimente (32 de cazuri la 31 524 de subiecți, 25 dintre ele fiind înregistrate la 20 976 de pacienți cu artrită reumatoidă).

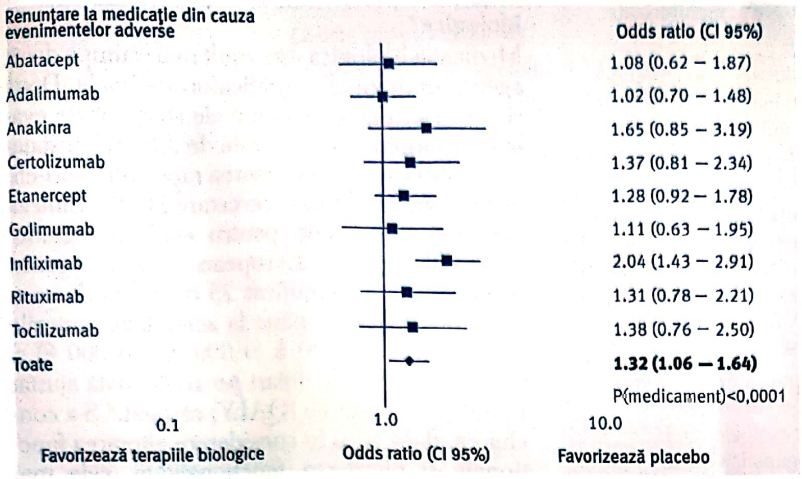


Fig. 2 | Compararea fiecărui instrument biologic cu placebo, în vederea evaluării neajunsurilor tratamentului (renunțare la medicație din cauza evenimentelor adverse)

intestinale inflamatorii, psoriazis și alte maladii similare). Nu s-au constatat diferențe substanțiale între rezultate când erau realizate comparații între pacienții cu AR și cei cu alte afecțiuni, însă pentru cei cu artrită reumatoidă, parametrii evaluați au fost mai precișii.

În ansamblu, față de placebo, medicamentele biologice au fost asociate cu mai multe efecte adverse, cu întreruperea tratamentului datorită respectivelor inconveniente și cu reactivarea tuberculozei. După ajustarea dozelor, terapiile biologice (tratate în grup) au fost asociate cu o rată absolută de 3% a renunțării la tratament din cauza efectelor adverse și cu o creștere absolută de 0,2% a anilor-risc de reactivare a tuberculozei (681; 143–14 706); estimarea variază între țările în care tuberculoza este endemică și cele în care nu are acest caracter, precum și, probabil, între grupurile etnice și cele sociale.

Având la dispoziție un cuantum limitat de date, am examinat posibilele efecte adverse, semnalate anterior – limfom[12] sau insuficiență cardiacă congestivă;[13] nu s-au constatat diferențe semnificative între pacienții care au primit medicație biologică și cei din lotul de control. Dar terapiile biologice sunt relativ noi și a trecut insuficient timp pentru depistarea efectelor adverse rare, dar severe, asociate acestora. De exemplu, la bolnavii tratați cu rituximab au fost semnalate câteva cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (determinată de virusul John Cunningham, ce afectează peste 80% din populație).[14]

Ce precauții trebuie luate?

Când se are în vedere începerea unui tratament cu produse biologice se impune adoptarea unei

Caseta 2 | Precauții la prescrierea terapiilor biologice

- Nu le prescrieți pacienților cu infecție severă, precum sepsis (pentru a evita riscul agravării acestuia), abces, tuberculoză activă, infecții oportuniste; insuficiență cardiacă congestivă moderată sau severă (clasa a- III-a și a-IV-a NYHA*), pentru a evita înrăutățirea simptomatologiei; ori scleroză multiplă (pentru a evita riscul de demielinizare accentuată)
- Identificați, în scopul consilierii pre-tratament sau al aplicării strategiilor de scădere a riscului de infecții, bolnavii cu:
  - Factori de risc pentru sepsis, precum neutropenie, singură ori în asociere cu sindromul Felty
  - Diabet coexistent
  - Bronșiectazii
  - Boală diverticulară
  - Deficiențe ale imunoglobulinelor
- Efectuați un test cutanat la tuberculină sau teste de sânge pentru depistarea tuberculozei, plus radiografie toracică, dacă se impune, adică, de exemplu, dacă testul cutanat ori cel sangvin este echivoc sau pozitiv.
- Evitați începerea tratamentului cu medicamente biologice în primele trei luni de la administrarea unuia din următoarele vaccinuri vii:
  - BCG
  - Febră tifoidă (oral)
  - Holeră (oral)
  - Pojar
  - Rujeolă
  - Rubelolă
  - Poliomielită (Sabin)
  - Febră galbenă
  - Varicelă
  - Rotavirus
  - Encefalită japoneză (recomandat de Ministerul Sănătății britanic)
- Verificați serologia pentru hepatita B înainte să recomandați rituximab (poate apărea o reactivare fatală a unui virus silențios)
- Amânați injecția ori perfuzia dacă un pacient are dureri în gât, a avut o răceală în ultimile săptămâni sau are simptome inexplicabile, ce ar putea sugera o infecție
- Întrerupeți tratamentul cu agenți biologici cu patru săptămâni înainte de efectuarea unei intervenții chirurgicale. Bolnavul nu va relua medicația decât după îndepărtarea firelor de sutură și asigurarea că nu există niciun semn de infecție
- Atrageți atenția pacienților că, la locul injectării, poate apărea o iritație, o senzație de arsură ori mâncărime, ce poate dura 10-14 zile și se vindecă fără a lăsa cicatrice.

*Sistemul de clasificare funcțional al New York Heart Association

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Caseta 3 | Cum sunt administrate şi monitorizate terapiile biologice?

- Începeţi tratamentul cu metotrexat în monoterapie sau în combinaţie cu unul ori mai mulţi MAMB non-biologici (hidroxiclorochină, sulfasalazină, leflunomidă) de îndată ce a fost diagnosticată artrita reumatoidă
- Propuneţi-vă să atingeţi o ţintă minimă de remisie ori de scădere a activităţii bolii; dacă nu este atinsă, ajustaţi tratamentul la fiecare 1-3 luni şi monitorizaţi strict pacientul (proteina C reactivă şi scorul de activitate a bolii sau un echivalent al acestuia, precum şi efectele secundare)
- Dacă ţinta propusă nu este atinsă prin aplicarea primei strategii cu MAMB, aveţi în vedere adăugarea unui medicament biologic când pacientul are markeri de prognostic scăzut (prezenţa autoanticorpilor, status ridicat al activităţii bolii, afecţiune erozivă precoce); în absenţa unor astfel de markeri de prognostic, schimbaţi agentul modificator de boală. În Marea Britanie, ghidurile NICE recomandă utilizarea terapiilor biologice dacă două cicluri a câte şase luni de tratament cu MAMB tradiţionali nu controlează simptomele sau nu previn progresia maladiei.
- Când iniţiaţi cura cu un instrument biologic, teoretic ar trebui să începeţi cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) combinat cu metotrexat.
- Pacienţii cu artrită reumatoidă la care terapia cu inhibitorii factorului de necroză tumorală a eşuat vor primi un alt agent biologic.

conduite prudente în cazul pacienților cu anumite afecțiuni (precum infecțiile severe sau riscul de infecții severe) și după administrarea de vaccinuri vii. În caseta 2 sunt prezentate și detaliate aceste precauții.

Cum este monitorizat pacientul căruia i se administrează medicamente biologice?

Până în prezent, toate terapiile biologice sunt instituite parenteral. Calea de administrare poate să difere (fie intravenoasă, în perfuzie, timp de două–trei ore, fie subcutanată); la fel și frecvența dozelor – de la cele zilnice și până la o dată la câteva luni. Inițial, pacienții trebuie să fie monitorizați des, până când se obține ținta minimă de remisie ori până se atinge un nivel de activitate scăzută a bolii, apoi doar o dată la trei–patru luni, când este necesar să se evalueze concentrația proteinei C reactive, măsurarea activității bolii și a răspunsului la tratament (de exemplu, scorul de activitate al bolii[15] sau ACR16), precum și efectele adverse.

În caseta 3 sunt prezentate în detaliu modalitățile de monitorizare a medicației biologice.

Care este cost-eficiența terapiilor biologice?

Medicația biologică este mult mai scumpă decât agenții tradiționali modificatori de boală. Două sinteze sistematice recente ale studiilor de evaluare economică în cazurile de AR au constatat că datele ce reflectă creșterea raportului cost-eficiență variază de la o cercetare la alta. Sinteza sistematică efectuată pentru evaluarea ghidurilor elaborate de European League Against Rheumatism a identificat 25 de studii de cost-eficiență publicate până la acea dată, costurile variind între 14 000 $ (9 000 £; 10 000 €) și peste un milion de dolari *per* an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY) câștigat.[17] S-a concluzionat că, dacă se ia în considerare alterarea funcțională și pierderea funcționalității, cele mai multe estimări ale costurilor aferente utilizării terapiilor biologice (administrate combinat, după eșecul agenților tradiționali modifcatori de boală ori după cel al unui inhibitor de TNF) conduc la cote situate sub pragul de 50 000 $ *per* QALY câștigat, folosit ca reper de multe agenții ce aprobă un astfel de tratament.

O sinteză sistematică similară, efectuată în aceeași perioadă, dar care a aplicat alte criterii, a identificat 18 analize de cost-eficiență.[18] Concluziile ei, mai prudente, au fost că, la o valoare limită de 50 000 $ *per* QALY câștigat, medicamentele biologice nu sunt cost-eficiente nici în cazul bolnavilor la care tratamentul cu metotrexat în terapie combinată a eșuat, nici la cei la care agenții modificatori de boală au fost administrați secvențial. Dovezile de cost-eficiență, la pacienții la care tratamentul doar cu metotrexat nu a fost eficient, ar putea fi limitate de alegerea termenului de comparație, acesta fiind bolnavii care, deși rezistenți la metotrexat, l-au primit în continuare.

Ambele sinteze au fost de acord că abordarea cea mai eficientă din punct de vedere al costurilor, în managementul artritei reumatoide, pare a fi cura cu MAMB încă din faza incipientă a bolii, trecerea la o altă schemă de tratament cu un alt MAMB, iar dacă pacientul nu răspunde la medicație, inițierea unei terapii biologice. Pentru a se ajunge la aceste concluzii s-au făcut multe presupuneri, deoarece: nu există date prospective pe termen lung în domeniu; s-a pornit de la premisa că diferite modalități de cuantificare a calității vieții atrag după ele costuri diferite; nu există nici consensuri cu privire la modul de cuantificare a calității vieții și nici nu s-a agreat o abordare privind determinarea posibilelor modalități de reducere a costurilor asociate. Cost-eficiența ar putea fi îmbunătățită dacă prețurile medicamentelor biologice ar scădea odată cu apariția unor noi produse similare și cu creșterea competiției.

Scanned with OKEN Scanner

SFATURI PENTRU PACIENŢI

Ce este artrita reumatoidă?

Artrita reumatoidă determină sistemul dumneavoastră imun să atace şi să inflameze încheieturile. Adesea începe cu mâinile şi cu picioarele: articulaţiile devin fierbinţi, se tumefiază, sunt rigide şi dureroase. În absenţa tratamentului, inflamaţia distruge permanent articulaţiile.

Cum se tratează?

Tratamentul precoce cu medicamente precum metotrexatul este salutar. Dacă acesta (singur sau în combinaţie cu alte medicamente) nu controlează inflamaţia, pacienţii sunt sfătuiţi să ia şi preparate mai puternice, "biologice", precum etanercept (Enbrel). Există câteva astfel de medicamente ce acţionează prin blocarea celulelor şi a substanţelor din organism care contribuie la inflamaţie.

Cum este să iei agenţi terapeutici biologici?

Unele terapii biologice se administrează prin intermediul unui ac inserat în venă, în spital. Altele se injectează sub piele, în diferite părţi ale abdomenului ori ale coapselor. O asistentă sau un medic vă va învăţa – fie pe dumneavoastra, fie un prieten ori un membru al familiei – cum trebuie procedat. Medicamentul se păstrează în frigider şi trebuie încălzit la temperatura camerei înainte de utilizare. Cei mai mulţi oameni care se tem de injecţii sunt capabili să şi le administreze cu un disconfort minim sau chiar fără niciun fel de probleme.

Care sunt beneficiile şi riscurile tratamentului cu medicamente biologice?

Pacienţii care iau astfel de agenţi terapeutici vor avea o şansă în plus, faţă de cei care nu fac acest tratament, să beneficieze de o ameliorare substanţială a durerii, a dizabilităţii şi a numărului de articulaţii rigide şi tumefiate. Ei au o probabilitate mai mare de-a evita afectarea articulară severă. Uneori e posibil ca la locul injecţiei să apară o iritaţie, senzaţie de arsură ori de mâncărime, fenomene ce pot dura 10-14 zile, iar când se vindecă nu lasă cicatrice. Rareori, o persoană poate să facă tuberculoză în urma tratamentului. De aceea, înainte de a începe cura se efectuează, de obicei, un test de tuberculoză. Medicamentul este sistat dacă pacientul are febră mare sau o infecţie activă şi ia antibiotic.

Ce altceva ar trebui să ştiu?

Înainte de a începe tratamentul trebuie să informaţi doctorul despre toate medicamentele pe care le luaţi şi dacă sunteţi alergic la ceva.

Este necesar să-i spuneţi şi dacă aveţi vreo infecţie, în special una severă, precum tuberculoza, sau dacă aţi avut cancer, dacă sunteţi însărcinată, dacă aţi fost recent operat(ă) ori dacă urmează să suferiţi o intervenţie chirurgicală.

Pacienţii cu scleroză multiplă sau cei cu insuficienţă cardiacă congestivă nu trebuie să ia aceste medicamente.

Pentru mai multe informaţii şi pentru a decide dacă să faceţi sau nu tratament cu agenţi biologici

Pe site-ul musculoskeletal.cochrane.org/decision-aids există informaţii ce vă ajută să luaţi o decizie (sub titlul "Artrita reumatoidă" găsiţi astfel de date Cochrane, pe baza cărora puteţi discuta cu medicul dumneavoastră curant). De exemplu, daţi click pe "Ar trebui să iau etanercept (Enbrel®) pentru artrită reumatoidă?"

Ce ne rezervă viitorul în privinţa terapiilor biologice?

E posibil ca diverse combinaţii de terapii biologice să oprească definitiv inflamaţia şi distrugerea articulară, însă trebuie ţinut cont de faptul că, la pacienţii trataţi cu abatacept plus etanercept[19] sau cu anakinra plus etanercept,[20] s-a observat o frecvenţă mai mare a infecţiilor. Se vehiculează ipoteza ce presupune că inflamaţia sistemică ar accentua riscul cardiovascular la bolnavii suferinzi de AR, aşa încât, pentru a afla dacă medicaţia biologică oferă cardioprotecţie,[21] este nevoie de noi studii. Sunt necesare date pe termen lung cu privire la beneficiile şi siguranţa unor astfel de terapii. Având în vedere faptul că trialurile controlate în curs de desfăşurare pot fi continuate, din punct de vedere etic, pentru o perioadă mai lungă de un an, epidemiologii şi farmacoepidemiologii trebuie să creeze registre naţionale şi internaţionale care să ofere date pe termen lung.[22,23]

Mulţumim lui Elizabeth Ghogomu, Lara Maxwell, Tamara Rader, Vivian Welch, Liz Lacasse, Jordi Pardo, Jack Karsh, Annette O'Connor şi lui Dawn Stacey, pentru contribuţia lor la realizarea manuscrisului, lui Josef Smolen, Daniel Aletaha şi Edward Keystone, pentru comentariile critice, şi lui James O'Dell, pentru informaţiile privitoare la trialurile în curs de desfăşurare.

Contribuţii: Toţi autorii au contribuit la conceperea şi scrierea lucrării şi au participat şi la redactarea sintezelor sistematice Cochrane pe care se bazează articolul de faţă. Elizabeth Ghogomu a contribuit şi la realizarea părţilor de sinteză sistematică a articolului, iar Tamara Rader, Jordi Pardo, Jack Karsh şi PT s-au ocupat de procesul decizional legat de elaborarea casetei "Sfaturi pentru pacienţi".

Conflicte de interese: Toţi autorii au completat formularul ICMJE de pe www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, de la autorul responsabil cu corespondenţa) şi declară că: nu s-a primit nicio finanţare de la nicio organizaţie pentru acest articol. PT a fost remunerat pentru calitatea consultanţei, de către Bristol-Myers Squibb, ca şi pentru preşedinţia comitetului de monitorizare a securităţii datelor pentru Chelsea Therapeutics UCB, mandatat pentru Food and Drug Administration; este membru al OMERACT, organizaţie ce elaborează măsuri în funcţie de rezultate în domeniul reumatologiei, pentru care beneficiază de fonduri de la 36 de companii; este co-

Scanned with OKEN Scanner

președinte în forul de conducere a șase companii (Abbott, Bristol-Myers Squibb, Merck, Roche, Schering Plough, UCB), are responsabilitatea creerii unui registru al terapiilor biologice din partea Ontario Rheumatology Association, Ontario Biologics Research Initiative – un registru independent de colectare a informațiilor, beneficiind de fondurile necesare prin intermediul unei burse oferită de Canadian Institutes of Health Research (CIHR); primește onorariu de la CIHR. JAS a fost remunerat de Abbott, a avut fonduri pentru deplasare de la Takeda, Savient, Wyeth și Amgen, și i s-au plătit serviciile de consultanță de către URL Pharma, Takeda, Savient și Novartis; face parte din comitetul executiv al OMERACT. GAW a fost remunerat pentru consultanță de Novartis, Bristol-Myers Squibb și Abbott; are un grant de la Bristol-Myers Squibb și a primit onorarii pentru prelegeri de la Abbott; face parte din conducerea executivă a companiei OMERACT și din comitetul științific al Ontario Biologics Research Initiative.

Proveniență și modalitate de recenzare: Articol comandat, cu evaluare externă.

Nu a fost necesar acordul pacientului (pacient sub anonimat, decedat sau ipotetic).

Traducere: Dr. Gianina Luca

1 National Institute for Health and Clinical Excellence. Rheumatoid arthritis. (Clinical guideline CG79.) 2010. http://guidance.nice.org.uk/CG79/Guidance/.
2 Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
3 Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux- Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
4 Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum* 2010;62:2852-63.
5 Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-9.
6 Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with nonbiologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD008495.
7 Clinicaltrials.gov. Rheumatoid arthritis: comparison of active therapies in patients with active disease despite methotrexate therapy (RACAT). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00405275.
8 Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007848.
9 Kievit W, Fransen J, Adang EM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology* (Oxford) 201;50:196-203.
10 Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD008794.
11 Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, Stamm TA, Sharp JT. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1058-64.
12 Bucher C, Degen L, Dirnhofer S, Pless M, Herrmann R, Schraml P, Went P. Biologics in inflammatory disease: infliximab associated risk of lymphoma development. *Gut* 2005;54:732-3.
13 Delabaye I, de Keyser F, the REMITRACT study group. 74-week followup of safety of infliximab in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R121.
14 Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-98. (Review.)
15 Fransen J, van Riel P.L.C.M. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(suppl 39):S93-9.
16 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. ACR preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
17 Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:996-1004.
18 Van der Velde G, Pham B, Machado M, Ieraci L, Witteman W, Bombardier C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care and Research* 2011;63:65-78.
19 Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007277.
20 Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005121.
21 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, Schneeweiss S. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790-8.
22 Vandenbroucke JP. Benefits and harms of drug treatments. *BMJ* 2004;329:2-3.
23 Simon LS, Strand V, Boers M, Brooks PM, Henry D, Tugwell P. Observations from the OMERACT drug safety summit, May 2008. *J Rheumatol* 2009;36:2110-3.

Scanned with OKEN Scanner

TESTAREA RAŢIONALĂ

Interpretarea bacteriuriei asimptomatice

Martin Cormican,[1] Andrew W Murphy,[2] Akke Vellinga[2]

[1]Center for Health from Environment, Ryan Institute, and Medical School, NUI Galway, Galway, Ireland
[2]Discipline of General Practice, Medical School, Clinical Science Institute, NUI Galway, Galway, Ireland

Corespondenţa la:
Professor M Cormican, Antimicrobial Resistance and Microbial Ecology Laboratory, Medical School, Clinical Science Institute, NUI Galway, Newcastle Road, Galway, Ireland
martin.cormican@hse.ie

RATIONAL TESTING
Interpreting asymptomatic bacteriuria

Citaţi articolul ca:
BMJ 2011;343:d4780
doi:10.1136/bmj.d4780

Această serie de articole ocazionale oferă date actualizate cu privire la utilizarea optimă a testelor diagnostice cheie în cadrul investigaţiilor iniţiale ale simptomatologiilor grave sau ale celor obişnuite. Consultanţii sunt Steve Atkin, profesor, şeful catedrei de endocrinologie, diabet şi boli metabolice, Hull York Medical School; şi Eric Kilpatrick, profesor onorific, catedra de biochimie clinică, Hull Royal Infirmary, Hull York Medical School. Dacă doriţi să sugeraţi un subiect pentru această serie de articole trimiteţi un e-mail la adresa practice@bmj.com.

Testele pentru bacteriuria potenţial periculoasă la copii şi la persoanele adulte neînsărcinate, fără simptomatologia specifică pentru infecţia de tract urinar sau pentru septicemie, au un beneficiu incert

Doamna A, în vârstă de 74 de ani, a venit, cu două zile în urmă, pentru un consult la dumneavoastră, fiindcă de două–trei săptămâni prezenta o stare se oboseală şi o uşoară senzaţie de rău. A recunoscut că "scapă un pic de urină" când tuşeşte sau când ridică diverse lucruri, dar că avea această problemă de doi ani. În ultimii ani nu avusese niciun alt simptom de tract urinar şi nici disurie ori micţiuni frecvente. În ultimele 12 luni a primit, de la un alt medic, de două sau de trei ori, reţete cu antibiotic, după ce testele urinare au indicat necesitatea administrării respectivei medicaţii. Alte antecedente medicale ale pacientei au fost nesemnificative. În cabinetul dumneavoastră s-a recoltat urină pentru examen microscopic şi cultură deoarece examenul urinei efectuat cu ajutorul dipstick-ului a fost pozitiv pentru nitriţi (dar negativ pentru esteraza leucocitară). Doamna A s-a întors la dumneavoastră pentru a afla rezultatele analizelor.

IDEI PRINCIPALE

- Bacteriuria asimptomatică se referă la prezenţa semnificativă în urină a bacteriilor (peste 100 000 de unităţi formatoare de colonii *per* mililitru de urină), la pacienţii fără simptomatologie sugestivă pentru infecţia de tract urinar. Devine mai frecventă pe măsura înaintării în vârstă
- Testarea şi tratamentul bacteriuriei asimptomatice sunt importante la femeile însărcinate, deoarece reduc cu aproximativ 75% riscul apariţiei pielonefritei mai târziu, pe parcursul sarcinii
- Luaţi în considerare testarea pentru bacteriurie a unui pacient cu simptome clinice sugestive pentru infecţie de tract urinar (hematurie, disurie, micţiuni frecvente, incontinenţă, dureri de spate) sau pentru septicemie
- La copiii, adulţii, persoanele cu diabet sau cele purtătoare de sondă urinară asimptomatice, evitaţi testarea şi tratamentul bacteriuriei
- La pacienţii cu incontinenţă urinară de stres, analizele ce vizează depistarea bacteriuriei nu sunt optime fiindcă, la persoanele în vârstă, bacteriuria nu este asociată cu o atare patologie
- Dacă vă simţiţi obligaţi să trataţi bacteriuria la un pacient cu simptomatologie nespecifică sau echivocă, urocultura poate să orienteze selectarea celui mai bun agent antimicrobian şi să asigure răspunsul clinic şi microbiologic corect

Care este următoarea investigaţie?

Testarea urinei în vederea identificării unei infecţii

Testarea urinei pentru a descoperi o infecţie poate fi necesară în situaţiile menţionate mai jos.

Când simptomatologia clinică indică o infecţie de tract urinar – O sinteză din 2002 a conchis următoarele: *(a)* combinaţia dintre disurie şi micţiunile frecvente, în absenţa secreţiilor vaginale anormale sau a iritaţiilor, confirmă diagnosticul de infecţie de tract urinar (probabil, în peste 90% dintre cazuri); şi *(b)* testele de tip dipstick nu pot scădea suficient probabilitatea post-test de excludere a infecţiei de tract urinar dacă pacientul prezintă unul sau mai multe simptome.[1] Rolul uroculturii, însă, surclasează confirmarea diagnosticului, pentru că poate să şi orienteze tratamentul pe baza verificării sensibilităţii germenilor la antibiotice. Tabelul redă succint rezultatele prezentate de două sinteze sistematice.

Când sunt prezente simptome de sepsis sistemic – Testarea urinei la bolnavii care prezintă simptomatologie clinică de sepsis sistemic (febră, frisoane) este foarte utilă, întrucât tractul urinar este o sursă obişnuită de infecţii ce pot evolua către septicemie.

Al-Hasan şi colab. au stabilit, pe baza datelor consultate, că rata incidenţei infecţiilor de tract urinar complicate de bacteriurie, ajustate în funcţie de vârstă, este de 53,3 la 100 000 de persoane an.[4]

Când există alte indicaţii specifice – Analizele pentru despistarea bacteriuriei sunt recomandate în cazul femeilor gravide fără simptome ce ar putea sugera o infecţie de tract urinar,[5,6] deoarece 2-7% au bacteriurie semnificativă

Caracteristicile asociate cu o creştere sau descreştere a probabilităţii existenţei infecţiei de tract urinar, conform datelor din două sinteze sistematice

Caracteristici	Rata probabilităţii Little şi colab. *‡	Giesen şi colab.†§
Probabilitate crescută		
Hematurie	1.72	2
Disurie	1.3	1.5
Nicturie	1.3	Nu a fost raportată
Micţiuni imperioase	1.22	Nu a fost raportată
Micţiuni frecvente	1.10	1.8
Dureri de spate	Nu a fost raportată	1.6
Sensibilitate în unghiul costovertebral	Nu a fost raportată	1.7
Probabilitate scăzută		
Secreţii vaginale anormale	0.65	0.3
Iritaţii vaginale	Nu a fost raportată	0.2
Secreţii vaginale la examinare	Nu a fost raportată	0.7
Absenţa disuriei	Nu a fost raportată	0.5
Absenţa durerilor de spate	Nu a fost raportată	0.8

*16 studii realizate în cadrul îngrijirilor primare; 3 711 participanţi
†Nouă studii

clinic.[5] O sinteză sistematică a 14 studii, ce totalizau 2 302 participante, a ajuns la concluzia că tratamentul bacteriuriei asimptomatice în sarcină reduce frecvenţa apariţiei mai târzie a pielonefritei pe parcursul sarcinii. Incidenţa globală a pielonefritei, la gravidele cu bacteriurie asimptomatică, este de 21%, iar tratamentul determină reducerea riscului cu 75%. În cadrul investigării persoanelor care suferă de insuficienţă renală acută înaintea intervenţiilor urologice este indicată verificarea existenţei unei infecţii urinare.

Evitarea testării

În afară de grupurile menţionate anterior, testarea pentru depistarea bacteriuriei ar trebui să fie evitată, în general, la pacienţii care nu au simptomatologie specifică infecţiei de tract urinar. Există câteva grupe ce merită să fie clar menţionate, fiindcă pot necesita o atenţie particulară, iar ghidurile de practică clinică conţin date utile pentru abordarea terapeutică specifică.

Persoanele vârstnice

Bacteriuria asimptomatică este comună la oamenii mai în etate, nefiind restricţionată, însă, doar la această categorie de persoane. Prezentă la circa 1% dintre fetele de vârstă şcolară, creşte ca frecvenţă odată cu înaintarea în vârstă (la peste 20%, în rândul femeilor sănătoase de peste 80 de ani) şi afectează 6-15% dintre bărbaţii de peste 75 de ani.[5] Un studiu prospectiv de cohortă a arătat că, la vârstnici, afecţiunea a fost asociată cu un risc aproape dublu de infecţie simptomatică a tractului urinar, pentru o perioadă de urmărire de doi ani, rezultatele obţinute după o supraveghere mai îndelungată fiind similare.[5, 10] Tratamentul acestei forme de bacteriurie nu este recomandat la femeile care nu sunt gravide, indiferent de vârstă, pentru că afecţiunea nu este asociată cu efecte adverse pe termen lung, pe de o parte, iar terapia nu determină o eradicare de lungă durată a bacteriuriei sau o îmbunătăţire a rezultatului final.[5, 9] Deşi există mai puţine date privitoare la sexul maculin, se pare că bacteriuria asimptomatică este tot benignă şi la bărbaţi.[5] Tratamentele antimicrobiene implică o creştere a costurilor de îngrijire medicală şi riscuri evitabile, cum sunt, de pildă, efectele adverse ale agenţilor antimicrobieni, perturbarea florei microbiene normale, ce determină apariţia candidozei, a diareei şi a rezistenţei la antibiotice.[11, 12]

Cu toate că, la femeile în vârstă, este asociată cu incontinenţa urinară, bacteriuria asimptomatică nu este semnificativ corelată cu incontinenţa de stres, aşa cum a fost descrisă de doamna A.[13] Astfel, deşi bacteriuria se întâlneşte frecvent la vârstnici, testele pentru depistarea ei nu sunt indicate în cazul celor care nu prezintă dovezi clinice specifice pentru infecţia de tract urinar. Dacă este detectată bacteriurie la paciente precum doamna A, este bine să analizaţi situaţia cu atenţie dacă vă gândiţi că un atare aspect poate explica incontinenţa de stres ori simptomele nespecifice, cum este, de pildă, oboseala. În ceea ce o priveşte pe doamna A, decizia clinică poate fi mai dificilă în condiţiile în care pacienta declarase o agravare recentă a incontinenţei de stres, fiindcă nu există studii specifice referitoare la o asemenea simptomatologie.

Copiii

Într-un studiu prospectiv, bacteriuria a fost detectată, la subiecţi de vârstă şcolară (între cinci şi 18 ani), la 1,9% dintre 13 464 de fete şi la 0,2% dintre 1 595 de băieţi.[14] Nu există nicio dovadă care să ateste că detectarea bacteriuriei şi tratamentul ei sunt utile în cazul copiilor fără o simptomatologie clinică sugestivă pentru infecţie de tract urinar sau pentru septicemie. În plus, există recomandări autorizate conform cărora nici terapia antimicrobiană, nici urmărirea nu sunt adecvate pentru abordarea unui atare scenariu.[15] De aceea nu este indicat să testăm copiii în cazul cărora nu există nicio bază clinică pentru suspectarea unei infecţii de tract urinar. Cu toate că majoritatea celor care au astfel de probleme se prezintă la medicii de familie cu disurie şi cu micţiuni frecvente, este importantă efectuarea uroculturii la cei care au febră în absenţa oricărui alt simptom sugestiv pentru o patologie diferită (de exemplu, tusea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

GLOSAR

Bacteriuria

Bacteriuria descrie prezența bacteriilor în urină. Ea poate fi generată de prezența bacteriilor în urina din vezică sau de contaminarea urinei, în timpul micțiunii, prin contactul cu flora bacteriană normală din uretră, vagin ori perineu.

Bacteriuria semnificativă clinic

Acest termen este folosit pentru a diferenția dovezile de laborator ale bacteriuriei din vezica urinară de cea care rezultă, probabil, din contaminarea prin micțiune. Bacteriuria semnificativă clinic este definită, în general, ca detecția a peste 100 000 de unități formatoare de colonii a unui singur tip de bacterie *per* mililitru de urină. Contaminarea cu flora normală se concretizează, de obicei, printr-un număr scăzut de bacterii per mililitru și/sau prin prezența unor specii mixte de bacterii.[5] Criteriul de peste 100 000 de unități formatoare de colonii per mililitru de urină este limitat, însă, prin faptul că, la pacienții cu simptomatologie de infecție de tract urinar, până și un număr de 1 000 de unități formatoare de colonii *per* mililitru este semnificativ clinic.[2,9]

Bacteriuria asimptomatică

Bacteriuria asimptomatică se referă la forma semnificativ clinică, la cei fără o simptomatologie sugestivă pentru infecție urinară. E posibil ca, interpretat *ad litteram*, termenul de asimptomatic să nu ajute deloc (pacientul nu are niciun fel de simptome).

care ar putea indica o infecție de tract respirator).[15]

Femeile cu diabet

La femeile de orice vârstă, bacteriuria asimptomatică se întâlnește mai frecvent la cele cu diabet decât la persoanele sănătoase.[5,16] Din studiile de cohortă prospective reiese că, după 18 luni sau 14 ani de urmărire, între femeile diabetice cu și fără bacteriurie asimptomatică nu exista nicio diferență între variabilele urmărite, inclusiv în ceea ce privește incidența simptomatologiei infecției de tract respirator.[5,14] Deși afecțiunea explorată este mai obișnuită la persoanele diabetice, nu există nicio dovadă care să susțină oportunitatea aplicării unui tratament, ceea ce înseamnă că testarea nu-și are rostul.

Persoanele purtătoare de sondă urinară timp îndelungat

Bacteriuria confirmată este aproape universală în acest grup de pacienți, la care este dificilă definirea infecției urinare. Ghidurile recomandă, în general, ca la pacienții cu sondă urinară să se evite testele pentru depistarea bacteriuriei și instituirea medicației antimicrobiene pentru formele asimptomatice.[17] Opiniile experților sugerează că tratamentul ar trebui administrat numai celor care prezintă minimum unul dintre următoarele simptome: febră, durere costo-vertebrală nou apărută, delir nou instalat, frisoane.[18,19]

Doamna A este un caz problematic din punct de vedere al conduitei terapeutice. Deși prezintă simptomatologie de tract urinar de lungă durată (incontinență urinară de stres), manifestările recente nu sunt specifice pentru o nouă afectare suplimentară a tractului urinar sau pentru orice alt tip de infecție. Modul în care pacienta ori medicul său interpretează situația poate fi influențat de faptul că în antecedente i-au fost recomandate tratamente antimicrobiene pentru bacteriurie. Doctorul poate lua în considerare posibilitatea ca starea de rău acuzată de bolnavă să fie corelată cu infecțiile urinare intercurente.

Care sunt testele disponibile pentru depistarea bacteriuriei?

Testele ce pot fi avute în vedere sunt: utilizarea dipstick-ului, microscopia și urocultura.

În termeni generali, analiza prin folosirea dipstick-ului furnizează rezultate imediate, care contribuie la luarea deciziilor și la testarea altor parametri (de exemplu, glucoza, proteinele și hemoglobina), ce pot arăta dacă pacientul prezintă și alte afecțiuni medicale, precum diabetul sau glomerulonefrita. Ea nu permite, însă, stabilirea unui diagnostic microbiologic specific și nici nu asigură orientarea către o medicație antimicrobiană specifică, așa cum o fac microscopia sau urocultura.

Pentru doamna A nu există o indicație clară de testare a urinei printr-o metodă anume și nici nu este necesar ca tratamentul să fie ghidat de rezultate rapide. În general, dacă un medic decide să analizeze o probă urinară într-o situație când există antecedente relative complexe, inclusiv multiple expuneri anterioare la substanțe antimicrobiene, și nu există nicio urgență medicală, este avantajoasă folosirea celei mai sigure metode de diagnostic ce va include, la nevoie, și sensibilitatea la antibiotice.

Pentru testele de laborator, pacientului i se solicită, de obicei, o mostră de urină din jetul urinar mijlociu – presupunând că primul jet este foarte posibil să fie contaminat de flora bacteriană din uretră. Studiile prospective care compară rezultatele obținute prin testarea urinei din jetul urinar mijlociu cu probele urinare colectate fără precizarea momentului recoltării arată, însă, că stadiul micțiunii nu influențează datele.[20,21]

Scanned with OKEN Scanner

Cum să interpretăm rezultatele testelor

Analiza urinei prin dipstick

Valorile predictive, raportate ca pozitive sau negative, ale testării prin dipstick variază considerabil de la un studiu la altul, fapt datorat, parțial, diferențelor probabilității pretest la nivelul populației studiate.[22,23] Astfel de cercetări evaluează performanța dipstick-ului la pacienții cu simptome ce sugerează clar infecția urinară. De exemplu, un studiu multicentric, prospectiv, efectuat recent în cadrul rețelei de asistență medicală primară (a inclus 427 de femei adulte arondate la 67 de cabinete, cu simptomatologie sugestivă pentru infecția de tract urinar) a constatat că un rezultat pozitiv al testului fie pentru nitriți (indicatori ai bacteriuriei), fie pentru elastaza leucocitară (indicator al piuriei) a fost asociat cu o probabilitate crescută de infecție de tract urinar, comparativ cu probabilitatea pretest. Un rezultat pozitiv al testului, atât pentru elastaza leucocitară sau pentru hematii, cât și pentru nitriți, a avut o valoare predictivă pozitivă de 92%, iar un test negativ pentru toți cei trei parametri a avut o valoare predictivă negativă de 73%.[23]

Relevanța unui astfel de studiu este, însă, neclară pentru doamna A. Un studiu observațional de cohortă a evaluat 200 de pacienți cu vârste de peste 65 de ani care s-au prezentat la departamentul de urgențe.[24] Într-o cohortă (considerată asimptomatică), cei 100 de subiecți erau afebrili și acuzau diverse simptome, precum traume minore ori dureri toracice, deci nu a fost luată în considerare infecția. A doua cohortă (considerată simptomatică) a prezentat o simptomatologie diferită (confuzie acută, slăbiciuni, febră), nespecifică, însă, pentru infecția urinară sau pentru o altă localizare particulară. Cercetarea a sugerat că, la ambele grupuri, rezultatele testelor pentru nitriți sau pentru elastaza leucocitară se corelează slab cu cele ale uroculturii, ele având, așadar, o valoare limitată pentru cazurile similare cu cel al doamnei A.

Microscopia și cultura

Semnalarea prezenței puroiului în urină de către laboratorul de analize indică inflamația tractului urinar. Unele unități de resort pot realiza, inițial, examinarea microscopică a probei, fără a continua cu efectuarea culturii la majoritatea mostrelor în care piuria/bacteriuria nu sunt evidențiate. Este o practică utilă pentru evitarea supraîncărcării activității. Datele științifice furnizate de sintezele sistematice arată că absența piuriei și a bacteriuriei la examenul microscopic exclude efectiv infecția, cel puțin la copii.[25] Cultura urinară semicantitativă, ce vizează determinarea speciei bacteriene prezente în probă și a numărului de unități formatoare de colonii, precum și stabilirea sensibilității la antibiotice rămâne metoda standard cea mai bună de verificare a existenței unei infecții de tract urinar.

Probleme legate de testare și de tratament

În practica clinică poate fi greu să decidem dacă este oportun să testăm și să tratăm bacteriuria la un pacient fără simptome specifice. Uneori, ca în cazul doamnei A, dificultățile sunt cu atât mai mari cu cât există antecedente de incontinență de stres, ce tind să ne îndrepte atenția asupra tractului urinar, deși nu există dovezi clare care să sugereze o asociere între simptome și infecția de tract urinar. Dacă unei paciente care nu este însărcinată și care prezintă simptome nelegate clar de o infecție urinară i se recomandă testare și tratament antimicrobian, sugerăm că microscopia și urocultura sunt analizele de laborator cele mai potrivite. Dacă este evidențiată bacteriuria, s-ar putea să fie adecvat – mai ales la femei – să se stabilească, prin repetarea culturii, eventuala ei persistență. Dacă se decide instituirea unui tratament, este indicat ca, ori de câte ori este posibil, să se folosească rezultatele culturii și ale antibiogramei, în vederea alegerii corecte a agentului antimicrobian în funcție de spectrul de acțiune (de exemplu, nitrofurantoin sau trimetoprim). Este important să le explicăm pacienților incertitudinea beneficiului și să evaluăm critic răspunsul clinic și microbiologic la tratament. Din propria experiență am observat că, odată ce un pacient cu bacteriurie este convins că are infecții urinare recurente sau cronice, este foarte dificil să-l convigem că nu este așa. E posibil ca, astfel, atenția bolnavului și a doctorului să piardă din vedere aspecte mai importante, ceea ce ar conduce la cure repetate cu antibiotice sau la profilaxii de lungă durată, dar și la eventuale investigații de specialitate inutile.

Rezultatul

Cultura efectuată din urina doamnei A a arătat ≥100 000 de unități formatoare de colonii *per* mililitru de *Escherichia coli* rezistentă la ampicilină, cefuroxim, co-amoxiclav, trimethoprim, ciprofloxacin, dar sensibilă la nitrofurantoin. La cea de-a doua consultație, starea de oboseală și de rău a doamnei A s-a îmbunătățit. Îi explicați că proba de urină conținea bacterii, care pot fi găsite, însă, în urina a una din cinci femei de vârsta ei și că, celor mai multe persoane, acest lucru nu le creează niciun fel de probleme. Trebuie menționat

faptul că, de multe ori, antibioticele nu reușesc să eradicheze microorganismele și pot provoca fie candidoză, fie diaree. O sfătuiți să temporizeze o perioadă antibioticele, pentru a putea evalua corect problema incontinenței sale urinare. Doamna A a acceptat acest plan.

Conflicte de interese: Autorii au completat formularul ICMJE la adresa www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibil la cerere, din partea autorului responsabil cu corespondența) și declară că: nu au avut niciun suport, de la nicio organizație, pentru lucrarea prezentată; AWM a fost plătit de Mepha LLC Switzerland în calitate de lector în ultimii trei ani; nu au existat niciun fel de alte relații sau activități ce ar fi putut părea că au influențat lucrarea trimisă.

Au contribuit: MC a realizat proiectul original și a adunat toate comentariile. AV și AWM au analizat critic manuscrisul și au propus modificări ale conținutului prin discuții directe și pe internet. MC este garantul articolului.

Proveniență și modalitate de recenzare: Articol comandat, fără evaluare externă.

Nu a fost nevoie de consimțământul pacienților (pacienți sub protecția anonimatului, decedați sau imaginari).

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

1 Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
2 Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowest JA, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection:development and validation, randomized trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Tech Assess* 2009;13:19.
3 Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11:78.
4 Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating Gram-negative urinary tract infections: a population based study. *J Infect* 2010;60:278-85.
5 Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
6 National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. (Clinical guideline 62.) 2008. www.nice.org.uk/CG62.
7 Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Collaboration. Wiley, 2009.
8 Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J* 2006;82:106-16.
9 Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke F, et al. Guideline on urological infections. European Association of Urology. 2010. www.uroweb.org/guidelines/.
10 Rodhe N, Lofgren S, Matussek A, Andre M, Englund L, Kuhn I, et al. Asymptomatic bacteriuria in the elderly: high prevalence and high turnover of strains. *Scand J Infect Dis* 2008;40:804-10.
11 Costello C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:1-11.
12 Patrick DM. Antibiotic use and population ecology: how you can reduce your "resistance footprint." *CMAJ* 2009;180:416-21.
13 Rodhe N, Englund L, Molstad S, Samuelsson E. Bacteriuria is associated with urge urinary incontinence in older women. *Scand J Prim Health Care* 2008;26:35-9.
14 Savage DC, Wilson MI, McHardy M, Dewar DA, Fee WM. Covert bacteriuria of childhood. A clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1973;48(1):8-20.
15 National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long-term management of urinary tract infection in children. (Clinical guideline 54.) 2007. http://www.nice.org.uk/CG54
16 Renko M, Tapanainen Pi, Tossavainen Pi, Pokka T, Uhari M. Metaanalysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:230-5.
17 Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term drainage. Cochrane Collaboration. Wiley, 2009.
18 Tenke P, Kovacs B, Truls E, Bjerklund J, Matsumoto T, Tambyah PA, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;S31:68-78S.
19 Trautner BW. Management of catheter-associated urinary tract infection. *Curr Op Infect Dis* 2010;23(1):76-82.
20 Baerheim A, Laerum E. Home-voided urine specimens in women. Diagnostic agreement with clean-catch midstream specimens. *Scan J Prim Health Care* 1990;8:207-11.
21 Lifshitz E, Kramer L. Out-patient urine culture. Does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000;160:2537-40.
22 John AS, Boyd JC, Lowes AJ, Price CP. The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 2006;126:428-36.
23 Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess* 2009;13(19):iii-iv, ix-xi, 1-73.
24 Ducharme J, Neilson S, Ginn JL. Can urine cultures and reagent strips be used to diagnose urinary tract infection in elderly emergency department patients without focal urinary symptoms. *Can J Emerg Med* 2007;9:87-92.
25 Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006;10(36):iii-iv, xi-xiii, 1-154.

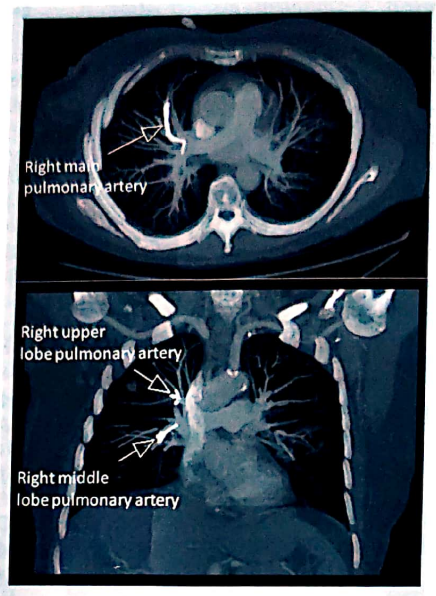
Scanned with OKEN Scanner

MINERVA

În Japonia, pacienții diagnosticați cu cancer, cărora urma să li se efectueze manevre chirurgicale, au vizionat un scurt film animat ce explica procedurile de anestezie, prezentând riscurile, beneficiile și alternativele. Astfel, a fost realizat un studiu ce a demonstrat că bolnavii care urmăriseră filmul au înțeles mult mai bine procedurile, iar interviul cu medicul anestezist s-a redus ca timp. Nivelurile de anxietate au fost egale atât în grupul de control, unde au fost incluși pacienții care nu văzuseră filmul, cât și în lotul de subiecți care vizionaseră pelicula (*Anesth Analg* 2011;112:1314-8,doi:10.1213/ /ANE.0b013e31820f8c18).

O femeie în vârstă de 66 de ani s-a prezentat la spital cu multiple simptome ce o îngrijorau, printre care și faptul că noaptea își arunca pe jos așternuturile. A fost internată în spital cu diagnosticul prezumtiv de boală Creutzfeldt-Jakob. Encefalograma și testele funcționale tiroidiene ușor modificate au sugerat, ulterior, existența unei encefalopatii secundare tiroiditei autoimune. Bolnava a fost tratată cu steroizi orali și s-a vindecat. Se pare că simptomele neuropsihiatrice care conduseseră la un diagnostic inițial eronat erau susținute de faptul că pacienta prezenta un proces imflamator (*QJM* 2011;104:607-8,doi:10.1093/ /qjmed/hcq156).

Adăugarea spironolactonei în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială persistentă este eficientă și bine tolerată (*Hypertension* 2011;57:1069-75,doi:10.1161). Studiul ASPIRANT, randomizat, dublu orb, controlat placebo, a inclus 117 subiecți la care medicația antihipertensivă asocia trei medicamente, dar la care tensiunea sistolică se menținea peste 140 mm Hg sau cea diastolică peste 90 mm Hg. Efectele adverse au fost similare în ambele grupuri de pacienți.



O femeie în vârstă de 61 de ani a fost diagnosticată cu fractură patologică la nivelul vertebrei T10. S-a efectuat vertebroplastie și biopsie osoasă, în urma căreia s-a pus diagnosticul de limfom difuz gradul IV cu celule mari de tip B. Ulterior, pacienta a prezentat dispnee, iar în urma examenului computer tomografic s-a constatat: în artera pulmonară dreaptă și în cea mijlocie, material intens radio-opac și un embolism pulmonar în artera pulmonară inferioară. Complicațiile vertebroplastiei includ pătrunderea, în sistemul venos perivertebral, a cimentului acrilic și riscul ca acesta să migreze, ducând la formarea unor emboli de ciment acrilic. Pacientei i s-a administrat tratament anticoagulant cu heparină cu masă moleculară mică, pentru ambii emboli.

Mariam Jamal-Hanjani, specialist în oncologie (mij78@doctors.org.uk), **Nigel Beharry** medic specialist radiologie, **Jens Samol,** medic specialist oncologie, St.George's Hospital Healthcare NHS Trust, London SW17 0QT.

Nu a fost necesară obținerea consimțământului pacientului (pacient anonim, decedat sau ipotetic).

Citați articolul ca: *BMJ* 2011;342:d4024

Nanoparticulele de oxizi metalici injectate în tumori, la șoareci, și încălzite apoi prin expunerea la unde de radiofrecvență au reușit să distrugă țesutul tumoral, în timp ce printr-un tratament clasic chimioterapic nu s-au obținut aceleași beneficii. Cercetătorii care au realizat experimentul au explicat că succesul noii intervenții s-a datorat eficienței cu care undele absorbite au fost transformate în căldură de către nanoparticulele create, printr-un aranjament de tip scoică, din două materiale diferite cu proprietăți magnetice (*Nature Nanotehnology* 2011,doi:10.1038/ /nnano.2011.95).

Violența domestică are o mulțime de consecințe în planul sănătății. Conform unui studiu recent, manifestările ei antenatale sunt legate de depresia postnatală și de cea antenatală, iar copiii mamelor abuzate sunt predispuși către probleme de comportament. Violența antenatală a fost semnalată mai frecvent la mamele ai căror copii aveau un comportament întârziat la vârsta de trei ani și jumătate (11%) decât la cele care aveau copii normali (7%). Aspectele negative tipice observate în cazul subiecților afectați au fost hiperactivitatea, dereglările emoționale și cele de comportament (*BJOG* 2011,doi:10.1111/ j.1471-0528.2011.03040.x).

Exacerbările din scleroza multiplă (SM) sunt asociate, de cele mai multe ori, cu evenimentele stresante din viața pacienților, dar este stresul un factor de risc în declanșarea bolii? Conform unui studiu retrospectiv, ce a folosit date din Nurses' Health Study, creșterea riscului de apariție a SM nu este corelată cu stresul sever din familie. Nu s-a înregistrat o augmentare semnificativă a riscului nici la persoanele care relataseră fie un abuz fizic grav, fie un abuz sexual în copilărie ori în adolescență (*Neurology* 2011;76:1866-71, doi:10.1212/WNL.0b013e31812d74c5).

Traducere: Dr. Adina Țurcanu

Scanned with OKEN Scanner

Sub auspiciile Academiei Oamenilor de Ştiinţă din România

MEDICA ACADEMICA

Vă invităm să accesaţi medicaacademica.ro

Descoperiţi în noul site al Medica Academica actualitatea din domeniul medical, alături de exclusivităţi, interviuri cu personalităţi, noutăţi legislative, reglementări europene, puncte de vedere ale liderilor de opinie din sistemul sanitar.

Revista este creditată cu
- 5 credite CMR/ abonament anual
- 20 ore EMC/ chestionar
- 10 ore EFC/ abonament anual

Pentru abonamente vă rugăm contactaţi:
Georgiana TĂCUTU
georgiana.tacutu@tarus.eu
021 321 0190

TARUS Media

Scanned with OKEN Scanner

Sub Egida Academiei Oamenilor de Ştiinţă din România

Gala Premiilor de Excelenţă

MEDICA ACADEMICA

Ediţia a 3-a, 8 Decembrie 2011

Înscrieţi propunerile dumneavoastră pentru premianţii
Galei Premiilor de Excelenţă Medica Academica 2011
pe site-ul **gala.medicaacademica.ro**!

Organizat de: TARUS Media HEALTH EVENTS

Parteneri: AstraZeneca SANOFI

Scanned with OKEN Scanner